FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N° 604

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GRANDJEAN Jean-Louis

Né le 24 Avril 1931 à Paris (5ème)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE SUR LES PSYCHOANALEPTIQUES

A propos de l'étude pharmacologique et clinique d'esters et amides de la série de la centrophénoxine.

Président : M. DELAY J. - Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

GRANDJEAN Jean-Louis

Né le 24 Avril 1931 à Paris (5ème)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A LA RECHERCHE SUR LES PSYCHOANALEPTIQUES

A propos de l'étude pharmacologique et clinique d'esters et amides de la série de la centrophénoxine.

Président : M. DELAY J. - Professeur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), ENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P PHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), Y-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), OD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLERY- OT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), OHL (A.), TANON (L).

DOYEN ..... Léon BINET.
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE.
2ème ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER.

I- PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a- Professeurs titulaires :

	MM.
tomie	DELMAS (A.)
tomie pathologique	DELARUE (J.)
sthésiologie	BAUMANN (J.)
chimie médicale	(JAYLE (M.F.) (SCHAPIRA (G.)
logie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
logie médicale.....	FAUVERT (R.)
cérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
ryologie	GIROUD (A.)
toire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
tologie	VERNE (J.)
iène et médecine préventive	JOANNON (P.)
ecine du Travail	DESOILLE (H.)
ecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
robiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
asitologie	GALLIARD (H.)
hologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
hologie exotique	LAVIER (G.)
hologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
hologie médicale	MILLIEZ (P.)
hologie respiratoire	TURIAF (J.)
hologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
rmacologie	CHEYMOL (J.)
siologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.)
siologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)

ysique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.)
adiologie médicale	DESGREZ (H.)
echnique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ...	N...
nérapeutique	CONTE (M.)

b- Professeurs à titre personnel :

iochimie médicale	(DESGREZ (P.) (POLONOVSKI (J.)
iologie médicale	BOURLIERE (F.)
mbryologie	TUCHMANN (H.)
ygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
arasitologie	BRUMPT (L.C.)
athologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
harmacologie	LEVY (Mlle J.)
hysiologie	PARROT (J.)
hysique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a- Professeurs titulaires :

		MM.
linique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
linique cardiologique (Broussais).....		MOUQUIN (M.)
liniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine...	GOSSET (J.)
	(Salpétrière	SICARD (A.)
	(Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
linique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FEVRE (M.)
linique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....		MERLE D'AUBIGNE(R.
linique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)..		GAUDART D'ALLAINES(F
linique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)....		MATHEY (J.)
linique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
linique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....		LAMY (M.)
linique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.
linique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
linique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)..		CATHALA (J.)
linique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)..		MOLLARET (P.)
linique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
inique des maladies métaboliques (Necker).....		HAMBURGER (J.)
inique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
inique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)

liniques médicales	(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
	(Broussais.....	SOULIE (P.)
	(Cochin.....	JUSTIN-BESANCON (I
	(Cochin.....	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
	(Lariboisière.....	SEZE (S. de)
	(Pitié.....	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine....	KOURILSKY (R.)
linique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....		DEBRAY (C.)
linique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
linique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
linique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID (M.)
linique neurologique (Salpétrière).....		GARCIN (R.)
liniques obstétricales .....(Baudelocque.....		LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)..	MERGER (R.)
linique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)..		VARANGOT (J.)
linique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....		RENARD (G.)
linique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....		AUBRY (M.)
linique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....		LELONG (M.)
linique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIE (J.)
linique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....		BERNARD (E.)
linique dé neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
linique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
linique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
linique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....		ROUX (M.)
linique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
linique toxicologique		GAULTIER (M.)
linique traumatologique		PADOVANI (P.)
éméiologie médicale		DOMART (A.)
éméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
linique urologique (Necker).....		COUVELAIRE (R.)
ygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b- Professeurs à titre personnel :

édecine	(BOUR (H.)	
	(LHERMITTE (F.)	
	(PEQUIGNOT (H.)	

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
natomie	(CABROL (C.)
	(GOUINAUD (C.)
	(GILLOT (G.)
	(OLIVIER (G.)

	MM.
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle F pr. s. ch.) (ABELANET (R.) (BUSSER (F.) (CHOMETTE (G.) (GOUYGOU (Ch.) m. conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G.)
Bactériologie	(BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	(BAULIEU Et. m. conf. (BOURILLON (R.) (CARTIER (P.) (DREYFUS (J.Cl). (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	(BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.) pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANCON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.) pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)

	MM.
Maladies Infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.)

Pathologie Chirurgicale (suite)	(LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	(BENHAMOU (J.P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J.) (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHET (G.)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.) (BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.) (COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURY (C.) (ETIENNE (J.P.) (FREZAL (J.) (FRITEL (D.) (HENNEQUET (A.) (HIMBERT (J.) (HOUSSET (E.) (LAROCHE (Cl.) (LESOBRE (R.) (MACREZ (C.) (MOREAU (L.) (NICK (J.) (ROYER (P.) (TOURNEUR (R.) (WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	(JOSEPH (R.) (LAFOURCADE (J.) (LEPERCQ (G.) (MANDE (R.) (MOZZICONACCI (P.) (POLONOVSKI (C.) (ROSSIER (A.) (VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J. Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
natomie	DEBEYRE (J.)
linique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.),pr. s. ch. (VERNE (J.M.)
linique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
linique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
linique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
linique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
linique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
linique psychiatrique	BARUK (H.)
linique urologique	KUSS (R.)

IV- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

actériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
athologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	(BOLTANSKI (E.) (LAUNAY (C.)
ecrétaire générale de la Faculté	M. LENA (J.)
ecrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
onservateur en Chef de la Bibliothèque onservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HANN (A.)
onservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
ibliothécaires	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) (Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G. QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que es opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées oivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle 'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND'MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES ET SOEURS

A Mon Maître

Monsieur le Professeur Jean DELAY

Membre de l'Académie Française
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique des Maladies Mentales
et de l'Encéphale
Médecin des Hôpitaux
Directeur de l'Institut de Psychologie
Docteur ès-Lettres
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse de psycho-pharmacologie, discipline dont il est le promoteur.

En hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Pierre PICHOT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Professeur à l'Institut de Psychologie

de qui l'enseignement et les remarques bienveillantes ont éclairé mes études de psychiatrie.

En témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean THUILLIER

Ancien Chef de Clinique
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine
Maître de Recherches à l'Institut National d'Hygiène

qui m'a initié avec art et esprit à la recherche de neuro-psychopharmacologie et qui m'a honoré de sa confiance.

En témoignage de mon très reconnaissant attachement.

A Mademoiselle le Docteur Thérèse LEMPERIERE

Ancien Chef de Clinique
Assistant à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale

qui m'a toujours accueilli avec bienveillance.

En Hommage.

Au Docteur Hiroshi NAKAJIMA

qui mit sa compétence dans les conseils qu'il me prodigua.

En sincère remerciement.

Au Docteur Masanao KURIHARA

dont la collaboration quotidienne me fut précieuse

Amicalement.

I N T R O D U C T I O N

Le domaine subtil de la psychopharmacologie se situe entre la synthèse par le chimiste d'une molécule susceptible d'avoir des propriétés psychotropes et la découverte par le neuro psychiatre d'un médicament nosocratique. C'est un domaine semé d'embûches dans lequel l'analyse minutieuse de corrélations découvertes empiriquement entre les résultats du Laboratoire et ceux d la Clinique est toujours plus efficace que l'induction hâtive.

Or les techniques expérimentales utilisées à cette fin semblent mieux adaptées actuellement à l'étude des drogues qui déprimment l'activité mentale qu'à celle des drogues qui excitent cette activité. En d'autres termes, et pour employer la classification désormais classique des drogues psychotropes par Jean DELAY (34), la pharmacologie spéciale des psycholeptiques est plus avancée que celle des psychoanaleptiques. Ce dernier groupe est hétérogène. Jean DELAY y distingue les stimulants de la vigilance ou noo-analeptiques (psychotoniques, "psychic energizers" des anglo-saxons) et les stimulants de l'humeur ou thymo-analeptiques. Le concept de l'anti-dépression est plus clinique et déborde ce cadre.

Le travail qui suit est le fruit d'une collaboration étroite entre l'Unité de Recherche de psychopharmacologie de l'I.N.H. (Dr. J. THUILLIER) et la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (Pr. J. DELAY). Après l'étude pharmacologique d'esters et amides dérivés, comme la centrophénoxine, d'acides

facteurs de croissance des végétaux (100, 101, 111) et l'essai clinique de l'un d'eux, nous comparerons l'action de différents psychoanaleptiques sur quatre tests choisis dans ce but. Ainsi pourrons-nous tenter d'envisager, d'une part, quelle est la place probable en psychopharmacologie des esters et amides étudiés, d'autre part, quelles peuvent être les méthodes à adopter pour parvenir un jour à la prévision en pharmacologie d'une propriété psychoanaleptique thérapeutique.

∴

HISTORIQUE

Dans le domaine des psychoanaleptiques, les années 1950 marquent le début d'une révolution. Auparavant, les stimulants centraux n'occupaient qu'une place modeste en psychiatrie. Dans la 2e édition de leur traité (55), GOODMAN et GILMAN, en 1955, pouvaient encore écrire : "les stimulants du système nerveux central (SNC)... sont relativement peu importants du point de vue thérapeutique. Il n'est pas possible de stimuler le SNC pour une longue période de temps, car une activité nerveuse accrue est suivie d'une dépression proportionnelle en degré à l'intensité et à la durée de la stimulation. En conséquence, l'excitation thérapeutique du SNC est habituellement de brève durée et réservée aux cas caractérisés par une dépression centrale sévère."

En effet, la plupart des drogues disponibles à l'époque pour stimuler le SNC (picrotoxine, strychnine, camphre, pentétrazol, nicéthamide) sont peu maniables et ne produisent d'excitation centrale qu'à des doses convulsivantes. On les utilisaient surtout dans les dépressions respiratoires graves d'origine toxique. L'huile camphrée, en 1932, puis le pentétrazol, en 1936, furent cependant préconisés par VON MEDUNA pour provoquer des chocs dans le traitement des psychoses, véritables précurseurs des électrochocs. La caféine, dont les propriétés stimulantes centrales sont évidentes, restait d'un emploi limité en psychiatrie.

Les Amphétamines par contre, introduites en chimiothérapie en 1935 par PRINZMETAL et BLOMBERG, furent largement utilisées du fait de leur activité stimulante sur les centres respiratoires et médullaires, leur antagonisme vis-à-vis des hypnotiques et des anesthésiques, leur action favorable sur la fatigabilité physique et psychique et des effets sympathomimétiques

minimes (118). Mais l'aggravation de l'anxiété, les insomnies observées, les phénomènes toxicomaniaques firent qu'il fallut en poser les indications avec prudence. L'éphédrine est moins active. En 1941, REZNIKOFF proposa la technique du choc amphétaminique, mise au point en France par DELAY et collaborateurs avec l'isomère dextrogyre de la phényl-isopropyl-méthyl-amine et dont les meilleurs résultats sont obtenus dans les névroses traumatiques. Ce groupe des amphétamines donnera naissance, plus près de nous, à de nouveaux stimulants centraux contenant la structure de la phényléthylamine (méthyl-phénidate, pipradol) (6, 7, 97).

En 1944, H.W. MAGOUN et ses collaborateurs commencent l'exploration électrophysiologique de la formation réticulaire à l'aide des techniques stéréotaxiques. Ils montrent les effets de ce système sur l'activité motrice de la moelle et la posture, sur le rhinencéphale et la régulation végétative et émotionnelle, sur le néocortex, l'électroencéphalogramme, l'état de veille et d'attention (77). Un nouveau domaine de recherches était ouvert : De nombreux auteurs allaient étudier la neuropharmacologie du système réticulaire, les mécanismes de transmission adrénergique et cholinergique à son niveau (14, 75, 76, 120). Ce système étant capable de graduer l'activité de la plupart des autres structures cérébrales, il fallait désormais en tenir compte dans les hypothèses concernant le mécanisme d'action des drogues psychotropes (1, 12, 13, 18, 46, 68, 91, 112).

En 1951, H.H. FOX, des Laboratoires HOFFMANN-LAROCHE, à la recherche de nouveaux médicaments pour le traitement de la tuberculose, synthétise l'hydrazide de l'acide nicotinique ou isoniazide. L'amélioration de l'état psychique des malades tuberculeux observée au cours des traitements par ce médicament fut d'abord attribuée à l'évolution favorable de l'état pulmonaire.

L'action neuropsychique de l'isoniazide fut ensuite reconnue par de nombreux auteurs (19, 32, 35, 92). Un dérivé, le 1-isonicotiny 2-isopropyl hydrazine ou iproniazide, fut synthétisé en même temp par la même équipe et donna lieu aux mêmes constatations. L'atten tion fut vite attirée sur sa valeur dans le traitement des états dépressifs.

Dès 1952, E.A. ZELLER (123) démontre que l'iproniazide inhibe la monoamine oxydase. D'autres inhibiteurs de cet enzyme (IMAO) vinrent rapidement s'ajouter à celui-ci, dont le nialamide qui a fait l'objet d'études cliniques rapportées aux Congrès de New-York et de Lisbonne en juin et novembre 1959. La monoamine oxydase intervenant dans le métabolisme des amines biogènes indoliques et catéchiques, le problème s'est posé de savoir, à propos des IMAO,

- quelles sont les relations entre leur action clinique sur la dépression et leur action biochimique sur les monoamines ;

- quelle est la contribution de chacune des monoamines sur le comportement psychique.

Dix ans de recherches ont déjà permis d'éclaircir bien des points (72, 73, 113). Le dosage des amines biogènes cérébrale par des méthodes biologiques et, récemment, par fluorométrie mit en évidence leur répartition inégale, prédominant au niveau des corps striés pour la dopamine, de la formation réticulaire et de l'hypothalamus antérieur pour la noradrénaline, de ces mêmes régions et du thalamus pour la 5-hydroxytryptamine (sérotonine, 5HT) (20, 62). Or, les IMAO élèvent le taux de la sérotonine et des catécholamines dans le cerveau (29, 86, 115).

En 1955, B.B. BRODIE et ses collaborateurs découvrent que les alcaloïdes sédatifs de la Rauwolfia mobilisent ces amines et perturbent leur emmagasinement par les cellules cérébrales (15, 16). Peu après, A. PLETSCHER (88) trouve que des benzoquinolizines sédatives ont le même effet sur les monoamines mais plu rapide et moins prolongé.

Les IMAO préviennent à la fois la disparition des monoamines cérébrales et la sédation qu'entraînent réserpine ou benzoquinolizines (88, 21, 23).

Les IMAO accentuent l'augmentation du taux cérébral de dopamine et de noradrénaline que l'on observe après administration de leur précurseur, la 3,4-Dihydroxyphénylalanine (DOPA), (20, 21, 22). Ils agissent de même sur le taux de sérotonine après administration de 5-hydroxytryptophane (5HTP) (86, 87). En présence des IMAO, 5HTP et DOPA perdent leur pouvoir de potentialiser le sommeil expérimental et provoquent des phénomènes d'excitation (62, 72) ; l'antagonisme DOPA - réserpine est augmenté (21, 22).

Enfin, ces dérivés IMAO de l'hydrazine ont un effet inhibiteur sur plusieurs autres enzymes parmi lesquels la DOPA - décarboxylase joue peut-être un rôle important : Pour Jeanne LEVY (73), l'action antiréserpinique des IMAO serait due à l'effet des acides aminés précurseurs qui échappent à la décarboxylation plus qu'à celui des catécholamines libres qui échappent à la désamination.

Parmi les nombreuses substances étudiées ces dernières années du point de vue de leur action IMAO, citons : les hydrazines sympathomimétiques, décrites par J.H. BIEL (7) et A. HORITA (65), qui ont à la fois une action de type amphétaminique prolongé et une puissante action IMAO.

Dans un tout autre domaine, les Laboratoires GEIGY, il y a dix ans, à la recherche de nouveaux neuroleptiques, commençaient d'expérimenter des dérivés de l'imino dibenzyle antihistaminiques de structure proche de celle de la promazine. KUHN, en 1957, rapporte au Congrès de Zürich les propriétés antidépressives singulières chez l'homme de l'imipramine. Ces résultats sont rapidement confirmés (33, 36, 38, 53) : l'imipramine est actuellement le

meilleur thymoanaleptique disponible ; son association avec la lévomépromazine, recommandée par J. DELAY (33, 34, 37) agit notamment de façon remarquable sur les syndromes mélancoliques. L'étude pharmacologique initiale du produit ne laissait pas prévoir une action de ce type. Reprise par R. DOMENJOZ et W. THEOBALD (48) et par E.B. SIGG (98), elle fait apparaître cependant des différences significatives avec la chlorpromazine, neuroleptique de structure chimique apparentée : la réponse au réflexe conditionné de fuite n'est pas bloquée ; la potentialisation des hypnotiques n'est observée qu'à dose forte ; il n'y a pas d'hypothermie marquée ; l'apparition de la phase tonique des crises convulsives par électrocho ou pentétrazol est retardée ; le cortex est sensibilisé à l'action des stimuli périphériques et des pointes rhinencéphaliques sont notées à l'EEG, alors que le tracé néocortical est déprimé (3, 12, 116).

L'effet de l'imipramine sur le système adrénergique périphérique a fait dire qu'une sensibilisation des synapses adrénergiques du système réticulaire peut être à l'origine de l'action psychoanaleptique (98).

Depuis 1959, J. THUILLIER et ses collaborateurs (Unité de Recherches de Psychopharmacologie de l'I.N.H., Clinique de la Faculté, Hôpital Sainte-Anne, Paris) étudient des esters et amides d'acides régulateurs de croissance des végétaux (100, 101). Parmi ceux-ci, l'ester diméthylamino-éthylique de l'acide para-chlorophénoxy-acétique (ANP.235, centrophénoxine), présentait certains caractères pharmacologiques (107, 111) évoquant des propriétés neurostimulantes. De fait, essayé en clinique neuro-psychiatrique (27, 43, 44, 96) ce produit fut remarqué d'emblée pour son efficacité dans les comas post-traumatiques (45) et, d'une facon générale, sur les états déficitaires de la conscience.

Ce sont des esters et amides, analogues structuraux de la centrophénoxine, qui constituent le propos de cette thèse.

Ainsi les efforts conjugués de disciplines aussi spécialisées que la psychopharmacologie, la neurophysiologie et la biochimie, ouvrent depuis dix ans aux psychoanaleptiques un avenir prometteur.

∴

PHARMACOLOGIE D'ESTERS ET AMIDES DE LA SERIE DE LA CENTROPHENOXINE

Nous insisterons dans ce chapitre sur l'ester ANP.293 et sur l'amide ANP.246, qui feront ailleurs l'objet d'une étude comparée avec d'autres psychoanaleptiques.

Caractères chimiques

Les formules chimiques des dérivés étudiés sont réunies dans la figure n° 1. Utilisés sous forme de chlorhydrates, toutes ces substances se présentent sous forme d'une poudre blanche, amère soluble dans l'eau. On trouvera les renseignements concernant leur préparation dans (100) et (101).

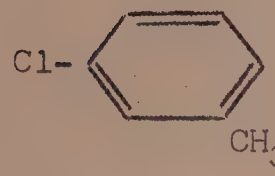
Toxicologie

Toxicité aiguë.

A titre comparatif, nous donnons le tableau ci-dessous des DL.50 par voie intra-veineuse chez la souris :

Produits	DL.50 souris mg/kg I.V.
235	330
268	270
274	225
275	110
293	218
1031	230
244	140
246	225
1047	340

235



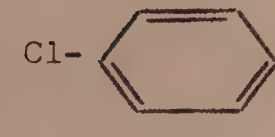
268

274

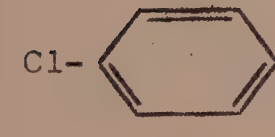
275

293

1031



244



246

1047

Figure 1

Dans le cas particulier de l'ANP.293, la toxicité aiguë, par voie intra-veineuse chez la souris, calculée par la méthode de LITCHFIELD (74), est de 218 mg/kg (i.c. 0,05 = 202 - 235). Toujours chez la souris, la toxicité par voie intra-péritonéale est de 1192 mg/kg et par voie buccale de 2050 mg/kg ; chez le rat, per os, elle est de 1800 mg/kg.

La toxicité de l'ANP.293, administré par perfusion veineuse chez le lapin, dépend étroitement de la vitesse d'injection. Les écarts sont considérables :

10 % 1 ml/min. DL = 400 mg/kg
10 % 0,5ml/min. DL = 1500 mg/kg.

Toxicité chronique.

Administrés à des rats pendant plusieurs mois, à la dose de 250 mg/kg/j. per os, l'ANP.293 comme l'ANP.235 (111) est parfaitement toléré. L'examen anatomo-pathologique des rats sacrifiés à l'issue ne décèle pas de lésions.

Actions au niveau du système nerveux central

Action sur l'activité spontanée :

Tous ces produits déprimment initialement l'activité spontanée de la souris, comme le montre les tracés actographiques (voir fig. 6 et texte correspondant), sans jamais entraîner de sommeil, même aux fortes doses. Tous arrêtent la souris tournante IDPN à dose convenable (entre 100 et 250 mg/kg IP.)L'administration quotidienne de 150 mg/kg S.C. d'ANP.235 augmente par contre sensiblement cette activité après une période de dix jours (111).

Au cours des perfusions intra-veineuses pratiquées chez le lapin, on note, avec les esters comme avec les amides, de petite bouffées d'agitation avec mâchonnement, léchage, déjètement en arrière de la tête.

L'ANP.293 entraîne chez la souris des troubles neuro-musculaires particuliers portant essentiellement sur le train postérieur : à la dose de 150 mg/kg IP ou plus, la souris présente une extension lente des deux pattes postérieures, qui sont traînées pendant la marche, seulement ramenées de temps en temps sous le corps avec lenteur. Il semble exister des troubles du tonus Aux fortes doses (plus de 500 mg/kg IP), ce phénomène s'accentue, accompagné d'une légère ataxie, sans que jamais n'apparaisse de paralysie vraie. Des troubles analogues ont été observés chez le lapin avec des doses fortes d'ANP.235 (1 g/kg per os).

Sous ANP.246, la souris présente aussi des mouvements d'extension lente intéressant les quatre pattes, lorsque la dose dépasse 75 mg/kg IP. Il existe, en outre, un tremblement, un ptosis et une hypotonie. Les doses supérieures à 150 mg/kg IP entraînent des convulsions mortelles. Ces convulsions sont atypiques, alors qu'avec l'ANP 244, elles sont de type cardiazolique, chez la souris et chez le lapin.

Action sur le sommeil expérimental :

Tous les esters et amides étudiés potentialisent la narcose provoquée chez la souris par les barbiturates, l'éthanol ou le G.29 505 (anesthésique non barbiturique d'action brève, décrit par J. THUILLIER et R. DOMENJOZ - 105).

A titre d'exemple, voici les durées de sommeil obtenues, 30 minutes après l'administration de 300 mg/kg IP d'esters, par 50 mg/kg IP de G 29 505 :

-	235	268	293
14'	18'	43'	26'

On pourra comparer ces résultats avec ceux donnés au chapitre consacré plus loin à l'étude de quatre tests.

Action sur le seuil convulsivant :

L'ANP.235 abaisse le seuil convulsivant au pentétrazol chez le lapin (111) et la souris. Nous n'avons pas retrouvé cette action avec l'ANP.293.

Les amides ont, par contre, un effet significatif :

ANP.244 IP Souris	Pentétrazol 75 mg/kg SC, 30' après
-	C. 60 % M. 50 %
25 mg/kg	C. 70 % M. 70 %
50 mg/kg	C. 90 % M. 100 %

C = Convulsions,
M = Mortalité.

L'action de la strychnine n'est pas sensiblement modifiée.

Action sur la réponse vaso-pressive à l'adrénaline appliquée sur le cortex du lapin.

Nous avons employé la méthode décrite par MINZ (80, 81) : application sur le cortex fronto-pariétal du lapin, anesthésié à l'uréthane, de petits confetti de papier filtre (3 à 5 mm^2), imbibés d'une solution de bitartrate d'adrénaline à 2,5 % dans du soluté chloruré isotonique.

L'ANP.235 potentialise nettement l'hyperpression carotidienne engendrée par cette application (96, 107).

L'ANP.293 (fig. 2) et l'ANP 246 aussi.

Notons que MINZ (79, 82) a émis l'hypothèse d'une corrélation entre l'effet des drogues sur cette réaction et leur effet sur les monoamines hypothalamiques.

Action sur la dépression réserpinique chronique du Rat.

BRODIE et ses collaborateurs prisent fort cette méthode (99) pour l'étude des propriétés anti-dépressives des drogues.

Nous avons nous-mêmes administré chaque jour à des rats 500 µg/kg de réserpine. Au bout de 3-4 jours, la dépression est manifeste, avec amaigrissement. Le huitième jour, nous avons injecté 250 mg/Kg S.C. ou 500 mg/kg p.o. d'ANP 235, 268, 274, 293. Nous comparions les résultats d'une part avec des témoins seulement réserpinés, d'autre part avec des rats réserpinés ayant reçu de l'imipramine (30 mg/kg S.C. ou 60 mg/kg p.o.) ou du nialamide (100 mg/kg S.C. ou 200 mg/kg p.o.).

Les résultats, - dont il est douteux qu'ils soient le reflet du seul effet anti-réserpinique -, sont difficiles à apprécier : l'efficacité d'un même produit sur les phénomènes cataloniques, l'hypotonie ou le ptosis varie beaucoup d'un animal à l'autre, de même que l'apparition d'une mydriase et d'une pilo-érection. L'interprétation des modifications du comportement, dans le sens d'une excitabilité ou d'une agressivité, est trop subjective lorsque ces modifications sont nuancées. Dans ces conditions, si l'efficacité du nialamide est évidente, celle de l'imipramine l'est beaucoup moins.

Au vu des résultats obtenus, nous pensions que l'ANP.293 possédait également une action anti-réserpinique, d'autant que les animaux ayant reçu cet ester récupéraient ensuite leur poids initial plus rapidement que les rats témoins. Mais, peu satisfaits du protocole expérimental précédent, nous avons adopté

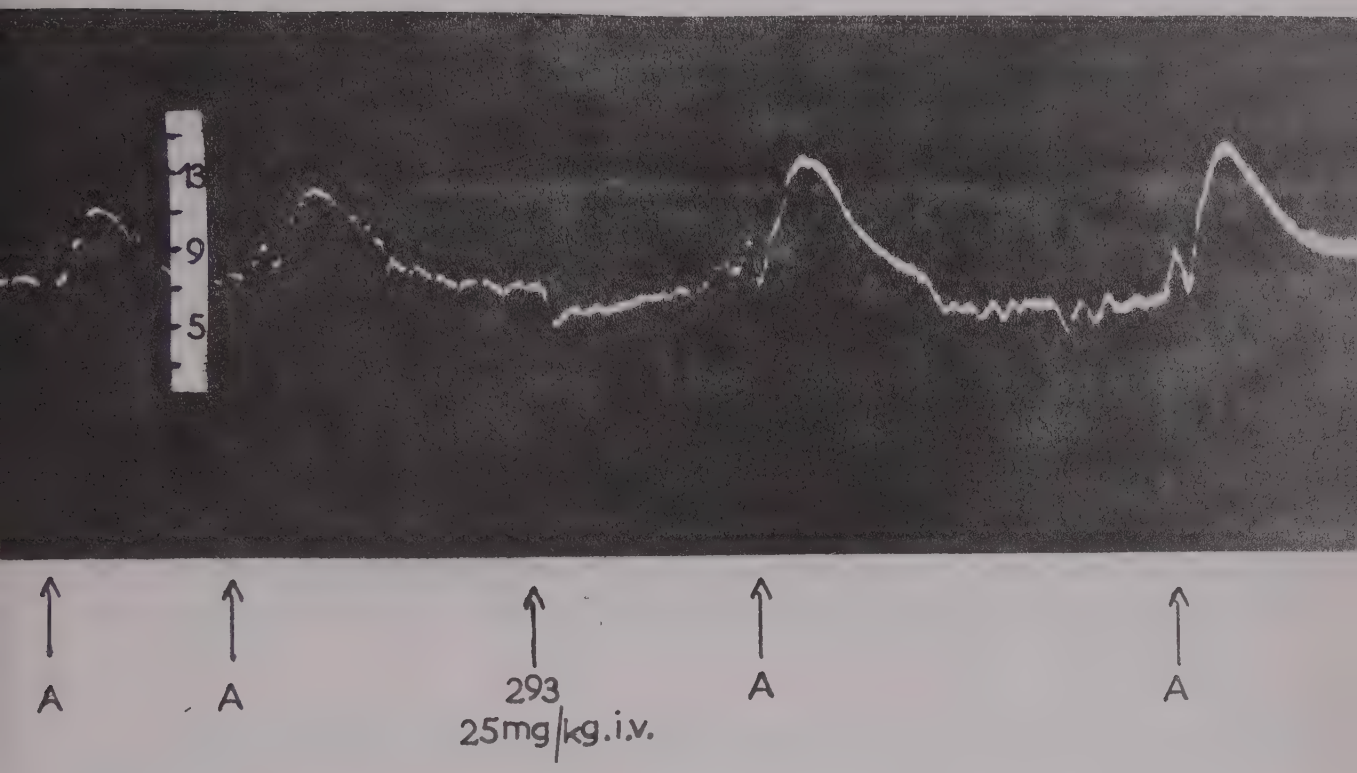


Fig. 2. Réaction vaso-pressive à l'application d'adrénaline (A) en solution à 2,5% sur le cortex fronto-pariétal gauche.

Lapin 2,320 kg.
Anesthésie : uréthane, 1 g/kg I.V.

Potentialisation par l'ANP.293.

depuis la méthode de la dépression réserpinique aiguë du lapin (décrite plus loin au chapitre consacré à quatre tests), méthode qui nous a permis de constater qu'aucun des esters étudiés, ANP.293 compris, ne présentent de pouvoir anti-réserpinique immédiat, à la différence des amides ANP.244 et 246.

Action sur l'hyperthermie provoquée par le LSD 25 chez le Lapin.

Comme nous l'avons décrit ailleurs (108), les esters de la série de la centrophénoxine potentialisent l'hyperthermie par lysergamide. Cette action est remarquable pour les ANP.268, 274, 275, peu marquée pour l'ANP.235, intermédiaire pour l'ANP.293 Les amides ANP.244 et 246 ont une action aussi nette que les premiers esters mentionnés. La méthode suivie et les résultats obtenus seront décrits plus loin (chapitre consacré à quatre tests et fig. 7).

Action sur le comportement et les chromatophores du Poisson Vairon.

Cette technique, qui a été décrite et employée dans notre Unité de Recherche par J. THUILLIER, H. NAKAJIMA et d'autres collègues (83, 111), étudie l'effet des drogues sur les systèmes neuro-endocriniens de commande des chromatophores du Phoxinus Phoxinus Linné, poisson d'eau douce commun dans nos régions. L'ANP.235, à la concentration de 0,25-0,50 p.1000 dans l'aquarium, entraîne une perte d'équilibre, un noircissement, une excitation. Tous les esters et amides de la figure n° 1 agissent de même. Rappelons qu'une action de ce type s'observe avec le lysergamide, l'imipramine et la chlorpromazine, mais non avec l'amphétamine et l'iproniazide. L'adrénaline à 1 p. 10.000 et la mélatonine à 1 p. 100.000 (83) suppriment la dilatation des chromatophores due au LSD.25 ou à la centrophénoxine mais non celle due à l'imipramine ou à la chlorpromazine.

Actions au niveau du système nerveux périphérique

Action sur les préparations neuro-musculaires :

La contraction musculaire ne semble modifiée ni par l'ANP.235, ni par l'ANP.293. Mais cette expérimentation doit être approfondie.

Action anesthésique locale :

L'activité anesthésique locale, représentée par la durée en minutes de l'anesthésie de contact, mesurée par la méthode de REGNIER sur la cornée du lapin, est remarquablement plus marquée pour les amides que pour les esters. Initialement, c'est d'ailleurs dans ce but que les amides ont été synthétisés (101). De plus, cette activité anesthésique est beaucoup plus forte lorsque l'azote de la fonction amine est substitué par des radicaux éthyle que lorsqu'il l'est par des méthyles (100). C'est dire que des produits de la figure n° 1, l'ANP.246 est le plus puissant. De fait, il est presque aussi actif que la xylocaïne pour une toxicité neuf fois moindre, et deux fois plus actif que la procaïne pour une toxicité quatre fois moindre (101).

Actions au niveau du système nerveux autonome

Action sur la pression artérielle et la respiration :

L'ANP.235 et l'ANP.293 (fig. 3), injectés par voie intra-veineuse à la dose de 25-50 mg/kg, entraînent, chez le lapin anesthésié à l'uréthane, une hypopression intra-carotidienne modérée, éphémère, et une augmentation de l'amplitude respiratoire. L'ANP.246 agit de même ; son effet analeptique sur la respiration est plus marqué.

Dans ces conditions d'administration aiguë, les trois produits n'ont d'action notable ni sur l'hypertension adrénalinique ni sur l'hypotension due à l'acétylcholine ou à la stimulation du bout périphérique du nerf pneumogastrique.

Action sur les organes isolés :

L'ANP.246, comme la centrophénoxine (107), diminue le tonus de l'intestin isolé de rat, de cobaye ou de lapin ; il affaiblit de plus très nettement le péristaltisme. Mais la décontraction de l'iléum de cobaye est surtout marquée pour l'ANP.293 (fig. 4-B), efficace à raison de 25-50 ug dans un bain de tyrode de 20 ml, alors que 1000 à 2000 ug de centrophénoxine seraient nécessaires pour obtenir la même réponse. Cette perte de tonus semble un peu plus progressive que celle qu'entraîne l'adrénaline

L'ANP.293, de la même manière que l'ANP.235, inhibe la réaction provoquée par l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye (fig. 4-A).

Enfin, sur l'utérus oestral isolé de rate préparé par le benzoate d'oestradiol, l'ANP.235 ibhibe la contraction due à la sérotonine et non celle provoquée par l'ocytocine (107). Cette expérience n'a pas été répétée avec les autres produits de la série. Rappelons que le LSD.25 à doses moyennes est également antagoniste de la sérotonine sur cette contraction ; à très faibles doses, par contre, il potentialise la contraction due à la 5-HT (40), comme le font la méthamphétamine et la mescaline (41).

Action sur l'oedème sérotonique de la patte du Rat :

Nous nous inspirons de la technique utilisée par W. DOEPFNER et A. CERLETTI (47). Vingt rats sont anesthésiés au chloral (1,75 ml/100 g s.c. d'une solution d'hydrate de chloral à 2 %). Dix reçoivent par voie intra-péritonéale le produit à

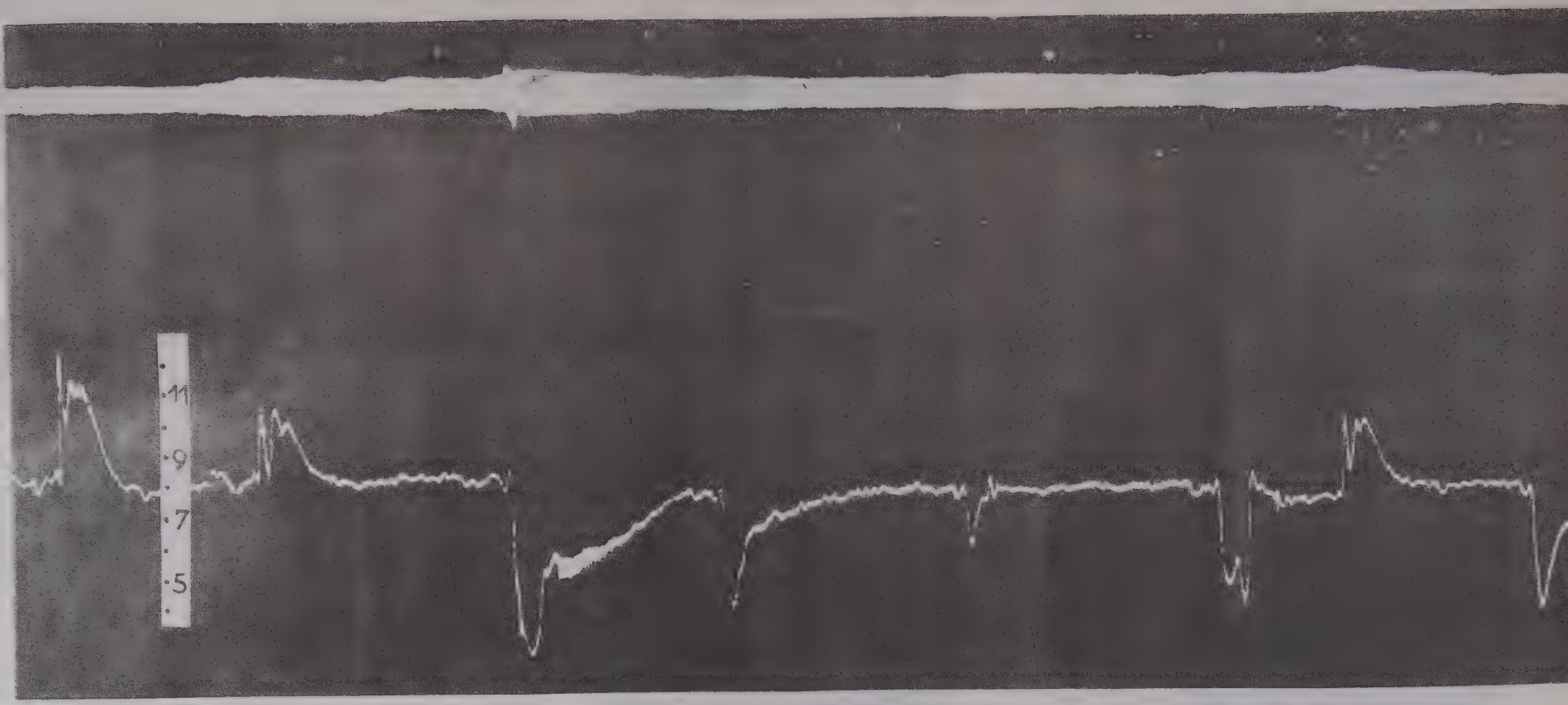


Fig. 3. PRESSION ARTÉRIELLE & RESPIRATION
Lapin, 2,2kg. Anesthésie uréthane 1 g/kg i.v.

A = adrénaline i.v.
AC = acétylcholine i.v.

A

Histamine 293 H. Histamine

0,9 0,6 0,3 0,3 0,3 7 0,3 0,3 0,3 0,3 0,6 0,9 µg

B

Histamine 293 - - - - - - Histamine

0,3 0,6 250 125 62 62 31 31 15 7 0,6 0,6 µg

Fig. 4. ILEUM ISOLE DE COBAYE

(volume du bain : 20 ml)

A. Inhibition par l'ANP.293 de la contraction provoquée par l'histamine

B. Action décontractante de l'ANP.293 suivant les doses.

étudier ; les dix autres servent de témoins. Au bout d'une demi-heure, les injections intermétatarsiennes sont pratiquées :

- aux pattes arrières droites 0,10 ml d'une solution de sérotonine à 100 ug/ml (soit 10 ug de sérotonine par patte, moiti face dorsale, moitié face plantaire),

- aux pattes arrières gauches 0,10 ml de soluté chloruré isotonique, de la même manière.

La différence de volume des pattes arrières de chaque rat est notée toutes les 30 minutes pendant 2 heures : nous lison pour cela sur un corps de seringue gradué de petit diamètre le volume de liquide déplacé lors de l'immersion de chaque patte dans une cupule à mercure communicante.

La différence de volume des deux pattes arrières des animaux prétraités par 100 mg/kg IP d'ANP.293 n'est égale, une heure après les injections intermétatarsiennes, qu'aux 2/3 de celle des animaux témoins. L'ANP.293 semble donc avoir une action antisérotoninique in vivo plus nette que l'ANP.235 (111).

De cette étude pharmacologique d'esters et amides de la série de la centrophénoxine nous retiendrons les points suivants

- la toxicité extrêmement faible de tous ces produits,
- la minimité de leur retentissement immédiat sur le système nerveux autonome,
- le pouvoir qu'ils ont, à des degrés divers, de potentialiser le sommeil expérimental, la réaction vasopressive due à l'adrénaline corticale et l'hyperthermie due au lysergamide,
- les troubles neuro-musculaires particuliers provoqués chez la souris par l'ANP.293,

- l'action convulsivante à dose forte des ANP.244 et 246,

- l'efficacité de ces mêmes amides sur la dépression réserpinique aiguë du Lapin,

- la forte action anesthésique locale de l'ANP.246.

∴

ESSAI CLINIQUE DE L'ANP.293

Nous avons choisi l'ANP.293 pour une expérimentation à la Clinique de la Faculté (Prof. J. DELAY, Prof. agrégé P. PICH Dr.Thérèse LEMPERIERE, Dr. MIROUZE). Certaines des données de la pharmacologie de cet ester pouvaient orienter le clinicien, surtout dans leur comparaison avec celles de l'ANP 235 (centrophénoxine), déjà utilisé en clinique.

La toxicité chez l'animal est aussi faible, avec une grande marge de sécurité entre les doses efficaces et les doses toxiques.

Son action sur le système nerveux central semble localisée au même niveau. L'ANP.293 n'entraîne jamais chez l'animal l'excitation que l'on observe à la longue avec l'ANP.235 ; les réponses à la plupart des tests sont cependant d'intensité plus marquée. Ces faits laissent prévoir une action moins forte sur la vigilance, mais font espérer une action plus nette sur la thym De plus, à la différence de certains amides, l'ANP.293 ne donne jamais de convulsions, même à fortes doses ; et les phénomènes neuro-musculaires touchant le train postérieur de la souris le distinguent nettement des autres esters.

En ce qui concerne le système nerveux autonome, l'ANP.2 est un anti-sérotoninique et un antihistaminique faible, - comme l'ANP.235 -, mais son action adrénomimétique sur l'intestin isolé de cobaye est beaucoup plus importante.

Tous ces caractères suggèrent une action psychoanaleptique d'un type particulier, différente de celle de l'ANP.235.

Certes, les seules données pharmacologiques de l'ANP.293 sont insuffisantes pour porter son indication clinique, mais leur comparaison avec celles de la centrophénoxine autorise à concevoir une action anti-dépressive chez l'homme.

Méthode

L'ANP.293 a été essayé, dans le Service Libre Femmes de la Clinique de la Faculté, sur 10 malades entrées pour un état dépressif. La durée d'administration et d'observation est comprise entre 20 et 58 jours, sauf dans un cas où le traitement dut être interrompu en raison de l'agitation de la malade.

A leur entrée, les malades ont subi un examen psychiatrique, des épreuves psychologiques (85) (échelle d'auto-évaluation de BECK, test de niveau d'aspiration) et des examens biologiques systématiques :

- azotémie, glycémie, cholestérolémie,
- numération et formule sanguines,
- culot urinaire, débit urinaire des hématies et leucocytes,
- épreuves fonctionnelles hépatiques,
- électro-encéphalogramme.

En fin d'observation, les mêmes examens ont été répétés dans la mesure du possible.

Echantillonnage

L'ANP.293 fut donné à 10 malades du sexe féminin entrée pour dépression. La répartition des âges est la suivante :

0 - 29 ans	: 1
30 - 44 ans	: 3
45 - 54 ans	: 2
55 - 64 ans	: 3
65 ans	: 1

Aucune de ces malades n'en était à son premier accès dépressif. L'anamnèse met en évidence :

- 6 améliorations (obs. n° 1-2-4-5-6-9) et 1 échec (n° 10) par sismothérapie,

- 4 améliorations (n° 1-3-4-7) et 1 échec (n° 2) par l'imipramine.

Deux malades n'ont eu ni imipramine, ni sismothérapie, et ont été guéries par des neuroleptiques (n° 8-10).

Diagnostics

En raison du petit nombre des observations, deux catégories de malades seulement furent envisagées :

- dépressions endogènes, DE (n° 1-4-5-6-7-8-10), entrant ou non dans le cadre de la psychose maniaco-dépressive et présentant ou non des idées délirantes,

- dépressions névrotiques, DN (n° 2-3-9), chez des malades en état conflictuel permanent et dont l'accés dépressif semble lié à cet état.

Dans un cas (n° 7), le syndrome délirant est important et semble avoir une certaine autonomie par rapport à l'accés dépressif.

Observations

Obs. n° 1 - Mme P... 45 ans, employée de bureau, mariée, 1 enfant.

Pas d'antécédents héréditaires.

Son premier accés dépressif remonte à l'âge de 25 ans, et la fit hospitaliser en Service libre.

Quatre hospitalisations sont faites depuis 1958, pour des accés dépressifs, soignés en service libre par sismothérapie et par imipramine avec un bon résultat immédiat.

L'accés actuel a débuté un mois avant le mariage de sa fille unique. On note :

- Insomnie, anorexie, apragmatisme, mutisme.
- Ralentissement moteur et idéique, anxiété.
- Idées délirantes mélancoliques : entend les gens se moquer d'elle, lui faire des reproches.
- Sentement d'indignité. Pas d'idée de suicide.

On institue un traitement par l'ANP.293 pendant 58 jours, à raison de 8 cachets de 250 mg (soit 2 grammes) par jour, accompagn d'hypnotiques, de lévomépromazine (1 comprimé de 25 mg par jour) et d'heptaminol (1 comprimé de 50 mg par jour).

La malade signale quelques céphalées, mais surtout des brûlures d'estomac. Aucun antécédent gastrique n'est retrouvé. Elle se trouve moins énervée qu'avec l'imipramine et moins abrutie qu'avec la chlorpromazine.

L'amélioration est assez rapide. Au bout d'une semaine, on assiste à la levée de l'inhibition massive du début. La relation verbale est meilleure, les rapports avec les autres malades aussi, mais l'état dépressif persiste ainsi que les interprétations délirantes. La malade reste ainsi dans un état stationnaire pendant un mois environ.

Les hallucinations injurieuses disparaissent ensuite, mais non les sentiments d'indignité et d'incapacité.

Une permission d'essai se passe mal. La malade n'ose sortir de chez elle par peur des voisins.

Au bout de 7 semaines environ, la malade présente une nette inversion de l'humeur. Elle est euphorique, excitée, logorrhéique, fait des projets, rapporte ses nombreux démêlés avec un mari éthylique et désire divorcer. Toute idée délirante et tout sentiment dépressif ont disparu. On remplace l'ANP.293 par l'halopéridol qui permet de calmer la malade. Ce traitement se poursuit encore.

Diagnostic : mélancolie périodique
Amélioration nette.

∴

Obs. n° 2 - Mme C... 65 ans, mariée, sans enfant.

Présente quelques antécédents familiaux :

- La grand'mère a été internée plusieurs fois et est décédée en hôpital psychiatrique.

- Une soeur est décédée par suicide.

Les antécédents personnels sont chargés : elle est hospitalisée pour la première fois en service libre en 1950 (44 ans) pour une dépression anxieuse évoluant depuis 6 mois, qui a déjà été traitée à 3 reprises en maison de santé, par 3 séries d'électrochocs n'ayant amené qu'une rémission passagère. 28 chocs humide (40 UI d'insuline par jour) amènent une bonne amélioration avec disparition de l'anxiété.

Elle est réhospitalisée 1 mois après. Des électrochocs itératifs (cure de BINI) amènent une bonne amélioration pendant 8 ans

Au cours de la 3ème hospitalisation, en mai 1959, pour une dépression anxieuse motivée par des soucis financiers, l'imipramin reste sans effet et la malade n'est améliorée que par une sismothérapie.

Lors de la 4ème hospitalisation, un an après, pour les mêmes troubles, on enregistre l'échec d'une thérapeutique à l'imipramine et prométhazine ; la malade n'est améliorée que par les élect chocs.

La malade, hospitalisée pour la 5ème fois, un an après, pour des troubles identiques (insomnie, asthénie, anxiété) est amélioré en un mois par le nialamide.

Réhospitalisée une semaine après, elle est traitée par une sismothérapie qui donne un léger état confusionnel. Elle sort en septembre 1961.

La 7ème hospitalisation intervient en décembre 1961 pour rechute dépressive avec anxiété vive, secondaire à une dispute avec son mari éthylique. Anxieuse, elle est venue se faire hospitaliser spontanément. L'ANP 293 lui est donné pendant 21 jours à raison de 2 grammes par jour per os, avec hypnotiques et lévomépromazine à petites doses. La malade se plaint toujours de son anxiété et de sensations d'angoisse ; on ne note aucune amélioration de son état.

Le traitement est arrêté. Une sismothérapie est appliquée, associée à l'imipramine et au méthaminodiazepoxide, qui amène une amélioration franche de son état.

Diagnostic : dépression névrotique
Pas d'amélioration.

.
. .

Obs. n° 3 - Mme H... 27 ans, mariée, 1 enfant.

Sans antécédents neuropsychiatriques familiaux.

Petits accés dépressifs depuis l'âge de 19 ans, traités banalement par des fortifiants ou des éloignements du milieu familial Structure névrotique à prédominance phobique avec ruminations mentales de sentiments d'infériorité, d'incapacités. Parfois, période d'insomnie et de tristesse.

Une dépression réactionnelle au départ de son jeune mari pour le service militaire nécessite la lère hospitalisation, en Juillet 1960. Peu de temps avant, elle avait accouché d'un garçon. Les deux belles-familles étaient entrées en conflit à propos de ce mariage et de cette naissance.

Une bonne amélioration est vite obtenue par l'imipramine. Il y a pourtant rechute et réhospitalisation dès Octobre 1960, avec idées d'indignité et de culpabilité, peur que son mari ne la quitte, idées de suicide. Améliorée par l'imipramine, elle sort le 23 Décembre, mais revient 3 mois après, la dépression persistant, malgré une tentative de psychothérapie. On note un sentiment d'échec, d'impuissance à sortir de son marasme, une incapacité de travailler.

Le méthaminodiazepoxide ne donne pas de résultat satisfaisant. L'imipramine et surtout une cure d'électrochocs amènent, par contre, une excellente amélioration.

Hospitalisée une 3ème fois dans le service en Décembre 1961 pour un tableau dépressif analogue, son traitement comporte 2 grammes par jour d'ANP.293 quotidiens par voie orale pendant 20 jours, associés à la lévomépromazine à faibles doses et à des hypnotiques.

Les résultats étant nuls, le traitement est arrêté et on administre de l'imipramine qui produit une amélioration progressive.

Diagnostic : dépression névrotique
Pas d'amélioration.

Obs. n° 4 - Mme M... 55 ans, divorcée, 1 enfant.

Présente des antécédents familiaux caractéristiques :

- Son père, interné plusieurs fois pour dépression, est décédé dans un hôpital psychiatrique.

- Sa soeur est décédée à la suite d'un suicide.

Ses antécédents personnels sont également chargés : une première dépression, à 17 ans, est soignée sans hospitalisation. A 29 ans, une dépression puerpérale grave entraîne une tentative de suicide par égorgement et nécessite un mois d'hospitalisation en service libre.

A 31 ans, elle est hospitalisée pendant 4 mois en service libre. Une 4ème dépression, en 1942, à 36 ans, est traitée en milieu hospitalier par sismothérapie.

En 1943, une sismothérapie en service libre amène la guérison complète et plus durable d'un 5ème accés.

Depuis 1949, la malade est traitée 4 fois en maison de sante avec de bons résultats immédiats.

Depuis 1959, la malade est suivie par une cure d'imipramine ambulatoire.

En décembre 1961, la malade, vendeuse dans un grand magasin est hospitalisée pour un état dépressif survenu à la suite d'un surmenage professionnel. Elle est insomniaque,asthénique, découragée, avec de vagues ruminations suicidaires. Elle souffre de son isolement social. Elle présente en outre un vague sentiment d'incapacité et des idées de culpabilité diffuse.

Elle est traitée par l'ANP.293, administré par voie orale pendant 43 jours, à raison de 2 grammes par jour pendant 26 jours puis de 1,5 grammes par jour pendant 17 jours.

On associe des hypnotiques et, au 30ème jour, de l'hydergine, par suite d'une hypertension.

La TA. de 18/10 à l'entrée, monte à 20,5/11 au 30ème jour et se situe à 19/10 à la sortie.

L'amélioration est progressive dès le début du traitement. L'insomnie disparaît, l'anxiété au sujet de son travail diminue. Mais elle reste renfermée. Elle pense que le médicament est moins actif que l'imipramine. Elle ne se sent pas guérie, bien qu'améliorée.

Au 35ème jour, elle demande à sortir. Elle est plus détendue mais continue à éprouver quelque appréhension au sujet de la reprise de son travail. Elle pense qu'avec un peu de convalescence tout rentrera dans l'ordre. Les idées de suicide ont disparu.

Elle sort une semaine après, améliorée et souriante, mais sans qu'on ait pu remarquer une modification radicale de son attitude repliée sur elle-même.

Diagnostic : Dépression endogène dans le cadre d'une psychose maniaco-dépressive

Amélioration nette.

.
. .

Obs. n° 5 - Mme P... 56 ans, mariée.

Sans antécédents neuro-psychiatriques familiaux connus.

Sujette à des dépressions mélancoliques depuis l'âge de 46 ans en période ménopausique. Les accès sont tous identiques, d'installation brutale, avec sentiment d'incapacité ménagère et phénomènes délirants.

Au cours de 4 séjours d'un mois environ en maison de santé (en 1952, 1954 et 2 fois en 1955), la malade est chaque fois soignée par sismothérapie avec un excellent résultat.

En Avril 1955, elle est hospitalisée en Service Fermé avec le certificat suivant : "Etat dépressif de type mélancolique, inhibition anxieuse. Peurs, désorientation, insomnie, idées délirantes de persécution, onirisme nocturne. Possibilité d'expériences psychosensorielles de type cénesthésique". Elle est traitée par sismothérapie avec un excellent résultat.

La guérison est stable jusqu'en Décembre 1961, date à laquelle elle est de nouveau hospitalisée, en service libre, pour une rechute dépressive identique.

Depuis Juin 1961, une expérience hallucinatoire s'est installée : des voix l'insultent ou font des commentaires désobligeants sur sa vie intime ; elle a la nuit des sensations cénesthésiques délirantes. Il existe un léger syndrome d'influence.

Le début de l'épisode actuel a coïncidé avec l'hospitalisation de son mari pour tuberculose. Elle est inhibée, réticente, anxieuse, avec le sentiment de n'avoir pas assez soigné son mari. Quelques idées de suicide ont spontanément disparu.

L'ANP.293 est donné pendant 55 Jours par voie orale :

32 jours à 2 g/j. ;
3 jours à 1,5 g/j. ;
20 jours à 1 g/j.

Des hypnotiques et 25 mg de lévomépromazine par jour sont associés
Au 21ème jour, on administre de l'halopéridol jusqu'à 50 gouttes.
On constate une augmentation de la T.A. de 13/8 à 16,5/9 au 17ème jour de l'ANP. A la fin de l'observation la T.A. est retombée à 10,5/7.

L'amélioration se manifeste au bout d'une dizaine de jours. La malade s'occupe un peu, écrit abondamment. Il y a même une légère inversion de l'humeur. Elle rit beaucoup, ne se sent plus du tout déprimée, trop gaie même. Mais les hallucinations persistent. Le ton des voix a changé, il devient moqueur et enjoué. L'amélioration thymique persiste, mais devant la constance du syndrome hallucinatoire on applique le neuroleptique qui fait disparaître les hallucinations. La malade sort guérie.

Diagnostic : mélancolie délirante
Légère amélioration.

∴

Obs. n° 6 - Mme M... 58 ans, concierge, mariée, sans enfant.

Pas d'antécédents familiaux neuro-psychiatriques.

Le premier épisode dépressif prend place en Juin 1958, avec mutisme et impulsion suicidaire brusque sans mise à exécution. La malade, traitée en maison de santé par sismothérapie (5 chocs), sort de la clinique avec un état hypomaniaque qui se calme progressivement.

Après une bonne rémission de 2 ans, un 2ème épisode analogue survient en Avril 1960. La même thérapeutique donne le même résultat.

Hospitalisée de nouveau en Décembre 1961 pour insomnie, mutisme et quelques idées de persécution de la part de ses voisins, elle refuse de se faire soigner et doit être hospitalisée de force.

On note mutisme et opposition. La malade ne fait pas état d'idées délirantes, mais s'inquiète de la mauvaise intention supposée de ses voisines.

Conduite du traitement :

L'administration d'ANP.293 pendant 6 jours à la dose orale de 2 grammes par jour n'apporte aucune amélioration. Devant l'agitation motrice confuse et le mutisme persistant, le traitement est rapidement interrompu et on applique une aismothérapie.

Au 4ème choc, le mutisme disparaît. La malade parle abondamment. D'humeur joyeuse et même hypomane, elle se livre a une énorme activité ménagère dans le service.

Elle sort peu après, encore un peu excitée.

Diagnostic : état dépressif atypique
Pas d'amélioration par l'ANP.293

.
. .

Obs. n° 7 - Mme J... 40 ans, sans profession, mariée, 2 enfants.

Aucun antécédent héréditaire.

En 1948, à 27 ans, la malade fait un premier épisode dépressif, débutant par une tentative de suicide par phlébotomie. Elle avait accouché 18 mois plus tôt. Une cure de Sakel, en maison de santé, donne une bonne amélioration.

En 1959 un deuxième épisode grave, de type dépressif, est traité dans diverses maisons de santé. L'état mélancolique, noté en Avril 1960 dans le Service, est amélioré par l'imipramine.

En Août 1961, un épisode dépressif anxieux avec légère confusion mentale est amélioré par la chlorpromazine.

De nouveau hospitalisée dans le service en Décembre 1961 pour une rechute dépressive avec anxiété, apragmatisme et surtout phénomènes délirants où dominent les thèmes d'influence, la malade fait état d'hallucinations auditives sans contenu dépressif. Sa pensée est dirigée.

Reçoit alors de l'ANP.293 par voie buccale, à raison de

2 g/j. pendant 26 jours, puis
1,5 g/j. pendant 11 jours.

On associe des hypnotiques et, au 26ème jour, de l'halopéridol. La malade se plaint rapidement et pendant toute l'administration de l'ANP.293 de brûlures d'estomac et de céphalées.

L'amélioration est pratiquement nulle. L'anxiété est légèrement diminuée au début, le syndrome d'influence s'atténue un peu, mais au bout de quelques semaines les sentiments dépressifs et de découragement reparaissent plus fortement. Le traitement par l'ANP.293 est interrompu.

Diagnostic : dépression avec apparition de symptômes délirants à thèmes d'influence.

Pas d'amélioration.

* * *

Obs. n° 8 - Mme R... 44 ans, mariée, sans enfant.

Peu d'antécédents familiaux : on note seulement une psychose puerpérale chez une tante.

Dans ses antécédents personnels, on relève un premier épisode dépressif en 1957 avec insomnie, mutisme, tristesse. Elle est soignée à domicile.

En 1960, un épisode de type maniaque avec agitation, grossièretés verbales, insomnie, est traitée en clinique par une cure de sommeil et de la chlorpromazine.

En Mars 1961, un état d'excitation atypique avec phases confusionnelles est traité par des neuroleptiques dans le service fermé. L'amélioration se maintient jusqu'en août 1961, date à laquelle un état dépressif doit être traité par chlorpromazine et halopéridol.

En Janvier 1962, la malade absorbe de la chlorpromazine dans un but suicidaire et entre pour la 2ème fois dans le service. Elle présente cette fois un état dépressif avec désintérêt, apragmatisme, vagues ruminations d'autodestruction, insomnie.

Elle est traitée par l'ANP.293 (2 g/j. pendant 20 jours, puis 3 g/j. pendant 5 jours), mais devant l'inefficacité de la thérapeutique on prescrit une sismothérapie.

Sous ANP.293, la T.A. s'était abaissée de 12/7 à 10,5/6 et la malade se plaignait de brûlures d'estomac. Une cylindrurie est rattachée à une infection urinaire à proteus.

Diagnostic : Dépression dans le cadre d'une psychose maniaco-dépressive.

Pas d'amélioration.

Obs. n° 9 - Mme B... 35 ans, médecin, mariée, sans enfant.

Aucun antécédent héréditaire.

Après de nombreux états dépressifs relativement mineurs qu'elle soigne elle-même, ce qui la conduit à une appétence toxicomaniaque pour les tranquillisants, les excitants, la malade est hospitalisée une première fois dans le Service en 1957, à la suite d'une tentative de suicide par phénobarbital et intoxication oxycarbonée. Un bon résultat est obtenu par sismothérapie.

Au cours de la deuxième hospitalisation dans le Service pour état dépressif (aggravé par la naissance d'un enfant malformé et qui mourra rapidement), on note douleur morale, inertie, apragmatisme, auto-accusation et idées actives de suicide.

L'ANP.293 est donné par voie buccale, à raison de

1,50 g/j. pendant 3 jours,
2 g/j. pendant 10 jours,
3 g/j. pendant 6 jours.

Des hypnotiques et 25 mg/j. de lévomépromazine sont associés.

L'état dépressif reste identique à celui de l'entrée. Le traitement est alors interrompu.

Diagnostic : Dépression névrotique
Pas d'amélioration.

Obs. n° 10 - Mme G... 45 ans, garde-barrière à la SNCF, mariée, 2 enfants.

Hérédité maternelle : mère internée pour dépression.

Antécédents personnels : goître.

Hospitalisée en Service libre pendant 5 mois, en 1956-1957, pour un état anxieux évoluant depuis 3 mois, avec pleurs, tristesse, apragmatisme, présence d'idées délirantes mal systématisées (elle est suivie par ses voisins), la malade, qu'une cure de 8 électro-chocs ne guérit pas, présente une amélioration suffisante après traitement prolongé par la chlorpromazine.

Au cours d'une deuxième hospitalisation d'un mois à la Salpétrière en 1960 pour un petit épisode dépressif, elle est également traitée par la chlorpromazine.

Entrée au service libre en janvier 1962 pour rechute dépressive récente, la malade présente une anxiété importante, de l'apragmatisme, des phénomènes d'interprétation délirante mal systématisés et accompagnés d'un sentiment de culpabilité mélancolique, de vagues idées de suicide sans passage à l'acte, de l'anorexie.

Le traitement par l'ANP.293 per os est conduit, à raison de :

1 g/j. pendant 2 jours,
1,5 g/j pendant 2 jours,
2 g/j. pendant 17 jours.

Des hypnotiques sont associés, et, au 12ème jour, 50 mg/j. de lévomépromazine.

La malade se plaint au début de quelques brûlures d'estomac.

L'amélioration est nulle pendant les deux premières semaines. La malade dort mal, pleure sans arrêt, se reproche continuellement son attitude.

Une amélioration légère se dessine dans la 3ème semaine, après association de levomépromazine.

Diagnostic : Mélancolie délirante
Pas d'amélioration.

. .

Résultats

Les contrôles biologiques n'ont pas montré de modifications importantes. Le pouls, la tension artérielle, la température sont restés relativement stables.

Il n'a été noté aucun effet secondaire gênant, sauf des brûlures gastriques dans 4 cas. Les bilans hépatiques sont demeurés inchangés ; les examens du culot urinaire n'ont pas montré d'hématurie, ni de cylindrurie (sauf dans l'observation n° 8) ; les numérations et formules sanguines n'ont pas été modifiées.

Nous n'avons constaté que 3 améliorations sur 10 cas :

- 1 amélioration légère de l'état thymique (obs. n° 5), mais insuffisante, nécessitant un complément de cure par un neuroleptique,

- 2 améliorations nettes (obs. n° 1 & 4), dont l'une est suffisante pour autoriser la sortie de la malade (n° 4), mais dont l'autre s'accompagne d'une inversion de l'humeur qui nécessite l'administration d'un neuroleptique (n° 1).

Il est à noter que ces trois améliorations sont intervenues dans la catégorie des dépressions endogènes, l'ANP.293 ayant échoué dans tous les cas de dépression névrotique.

Mais, comme le montre le tableau suivant, la différence des résultats sur ces deux catégories ne peut être interprétée comme significative au niveau 0,05 :

	Amélioration	Pas d'amélioration	Total
D.E.	3	4	7
D.N.	0	3	3
Total	3	7	10

$X^2 = 0,363$ d.l. = 1

0,95 P 0,5

Les deux améliorations nettes ont été constatées dans le premier lot de 4 malades expérimenté et chez les deux dépressions endogènes de ce lot ; on peut penser que le produit perd progressivement de son activité par manque de stabilité sous ce conditionnement en cachets.

Conclusion

En clinique, l'ANP.293, à la dose de 2 grammes par jou par voie buccale, est bien supporté. Une action antidépressive est certaine, si l'on tient compte d'une perte d'activité du produit sous ce conditionnement.

L'ANP.293 serait alors un thymoanaleptique, ce qui confirmerait certaines différences observées en expérimentation animale entre ce produit et la centrophénoxine.

∴

CARACTERES DISTINCTIFS DE CINQ PSYCHOANALEPTIQUES SUR QUATRE TESTS PHARMACODYNAMIQUES

Dans la multitude des tests proposés pour l'étude chez l'animal des drogues psychotropes, beaucoup sont bien adaptés à la recherche concernant les psycholeptiques (9, 10, 11, 61, 114), dont ils permettent de prévoir, dans une certaine mesure, le type d'action clinique. Il n'en est pas de même pour les psychoanaleptiques, notamment ceux qui agissent sur l'humeur, et la présomption clinique dans leur domaine est, encore actuellement, hasardeuse.

Les techniques spécialisées (réflexes conditionnés, électrophysiologie), indispensables pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action d'une drogue, ne peuvent pas être appliquées systématiquement aux essais préliminaires de tous les dérivés d'une série chimique. Le rôle d'analyseur doit être dévolu à une batterie de tests simples et rapides, dont les résultats puissent s'exprimer quantitativement et être comparés entre eux.

Nous avons retenu quatre tests pharmacodynamiques, utiles pour analyser l'action des drogues stimulantes sur le SNC :

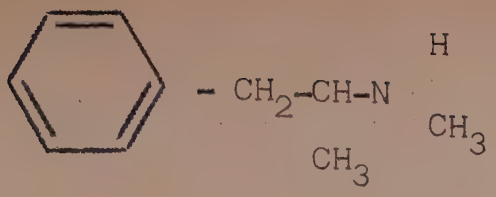
- action sur l'activité spontanée de la Souris,
- action sur le sommeil expérimental de la Souris,
- action sur la dépression réserpinique aiguë du Lapin,
- action sur l'hyperthermie provoquée par le LSD 25 chez le Lapin.

Ce ne sont que des exemples : d'autres techniques peuvent présenter les mêmes avantages et compléter ceux-là.

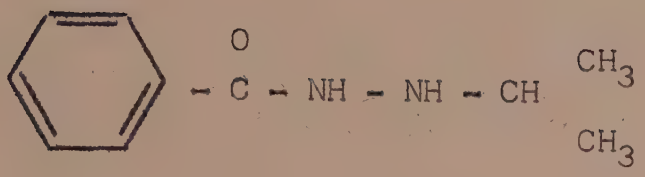
Nous nous proposons d'étudier, à l'aide de ces tests, les caractères distinctifs des psychoanaleptiques suivants :

- méthamphétamine (amine sympathomimétique),
- iproniazide (IMAO),
- imipramine,
- ANP.293 (ester analogue de la centrophénoxine),
- ANP.246 (amide de la même série).

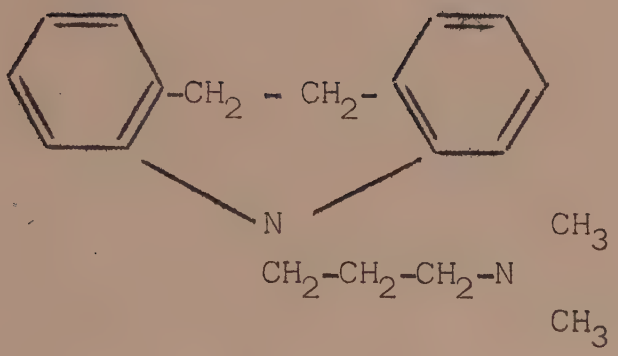
Leurs formules chimiques sont données dans la figure n° 5.



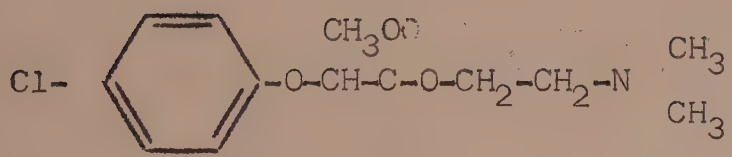
Méthamphétamine



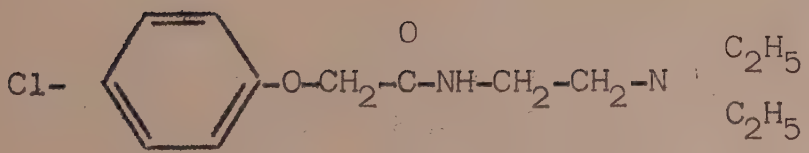
Iproniazide



Imipramine



ANP. 293



ANP. 246

Figure 5

I- Action sur l'activité spontanée de la Souris

L'activité psycho-motrice de la Souris naïve est facile à mesurer, en amplitude et en fréquence, avant et après administration des produits : on l'enregistre à l'aide d'un actographe (103, 106). Nous utilisons l'appareil mis au point par J. THUILLI et H. NAKAJIMA (106). Les souris tournantes type IDPN (11, 39, 104, 106) sont plus utiles à la caractérisation des psycholeptiques qu'à celle des psychoanaleptiques. L'observation de l'animal apporte toujours des renseignements complémentaires utiles.

L'action de la méthamphétamine sur la motilité de la Souris est bien connue. La figure n° 6-A montre que 20 mg/kg, injectés par voie intra-péritonéale, entraînent une modification du tracé, qui porte essentiellement sur l'apparition d'une sorte de tremblement de grande amplitude, alors que les mouvements spontanés diminuent. Cette action est proportionnelle à la dose. Sa durée est relativement brève. La répétition quotidienne des injections donne naissance à une hyperréactivité diffuse, surtout nette si les souris sont groupées dans une même cage.

L'iproniazide déprime plutôt l'animal lorsqu'on ne fait qu'une administration (fig. 6-B). Répétées quotidiennement, les injections entraînent au contraire une hyperactivité avec agressivité.

L'imipramine aux doses moyennes et fortes, que l'injection soit unique (fig. 6-C) ou répétée, donne toujours une diminution de l'initiative motrice, avec hypotonie.

L'ANP.293, administré une seule fois par voie parentérale (fig. 6-D) provoque aussi une diminution de l'initiative motrice, quoique beaucoup moins nette. Pour des doses supérieures à 150 mg/kg IP, les troubles neuro-musculaires du train postérieu décrits plus haut, apparaissent.

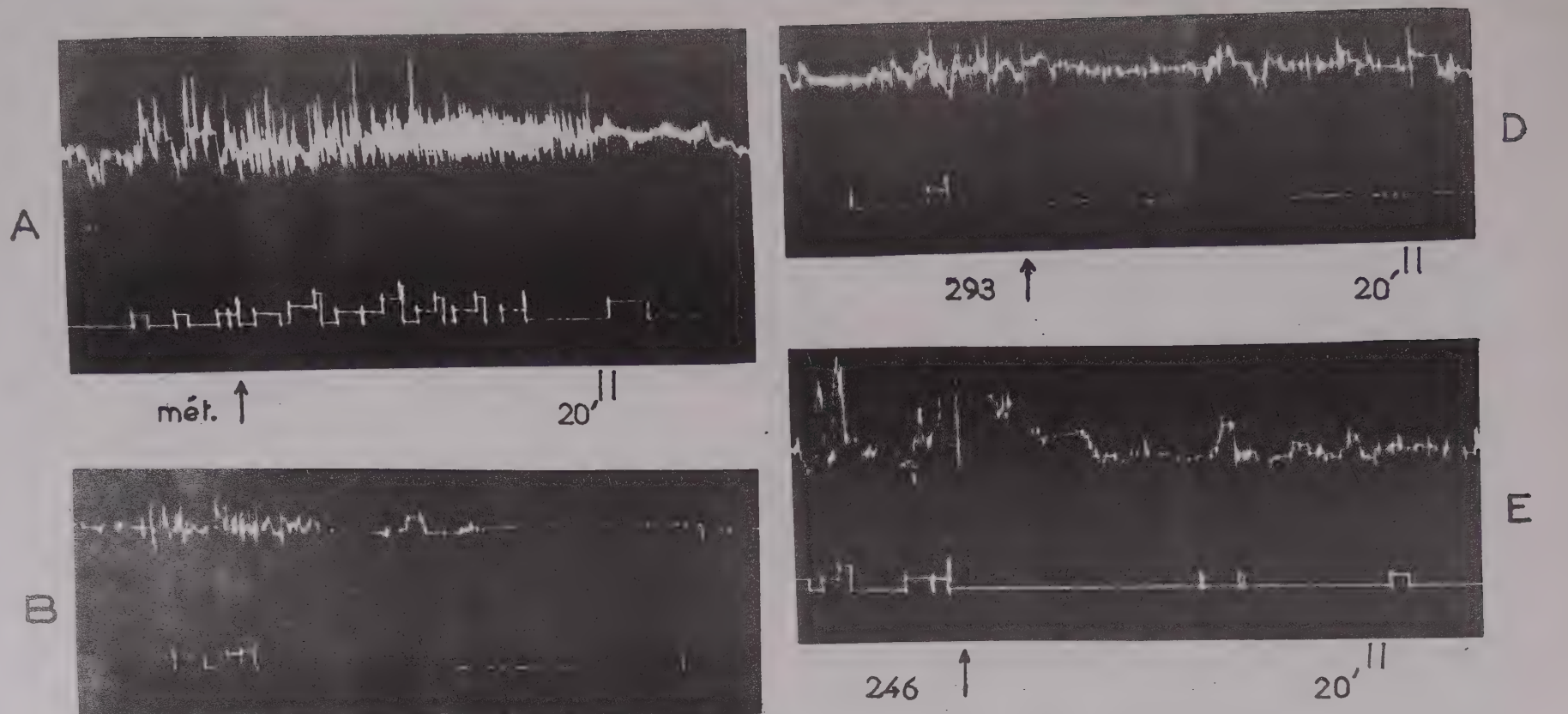


Fig. 6. Actographie (souris) - 5'

A. Méthamphétamine 20 mg/kg IP
B. Iproniazide 200 mg/kg IP
C. Imipramine 5 mg/kg IP
D. ANP.293 200 mg/kg IP
E. ANP.246 100 mg/kg IP

L'injection unique d'une dose moyenne d'ANP.246 (25 à 150 mg/kg IP) déprime l'activité de la Souris (fig. 6-E). Les doses plus fortes entrainent, nous l'avons vu, un tremblement et un ptosis, puis un état convulsif mortel atypique, avec hypotonie croissante. Si l'on répète quotidiennement l'administration d'une dose modérée, l'initiative motrice, au bout de quelques jours, redevient sensiblement normale.

On peut ainsi distinguer grossièrement trois modes d'action des psychoanaleptiques sur ce tests :

- celui de la méthamphétamine, qui excite sur place quel que soit le rythme de son administration,

- celui de l'iproniazide, qui déprime d'abord, puis excite par répétition des injections,

- celui de l'imipramine, de l'ANP.293 et de l'ANP.246, qui diminuent l'initiative motrice de façon plus ou moins transitoire et avec troubles neuro-musculaires.

II- Action sur le sommeil expérimental de la Souris

Nous utilisons le N,N-Diéthylamide de l'acide 2-méthoxy 4-allylphénoxy-acétique (G.29.505) (105). C'est un hypnotique non barbiturique, stimulant respiratoire. Il a une action ultra-courte et la durée du sommeil est mesurée avec précision, car l'endormissement (perte du réflexe de redressement) et le réveil (remise sur pattes) sont brutaux. Ces caractères présentent un avantage appréciable sur ceux de l'éthanol et des barbiturates, que nous employons seulement à titre comparatif.

Les produits à tester sont injectés par voie intra-péritonéale, 30 minutes avant l'administration, par la même voie, de 50 mg/kg de G.29.505. Les résultats obtenus, avec 10 souris par produit, sont consignés dans le tableau suivant :

Produits	- (témoins)	Métam-phétamine	Ipro-niazide	Imi-pramine	ANP 293	ANP 246
Dose (mg/kg IP)	-	20	200	50	200	100
Sommeil	4'45"	0	60'	13'30"	14'	14'15"

Durée du sommeil expérimental au G.29.505 (50 mg/kg IP), 30 minutes après l'administration du produit.

L'effet anti-sommeil de la méthamphétamine est connu,; les Souris ne s'endorment pas, elles s'agitent.

L'iproniazide potentialise très fortement le sommeil (nettement plus que les autres produits), quelles que soient les doses.

L'imipramine, l'ANP.293 et l'ANP.246 le potentialise également de façon significative.

III- Action sur la dépression réserpinique aiguë du Lapin

Après la découverte d'une mobilisation des monoamines cérébrales par la réserpine (voir Historique), il était logique de tenter une étude des propriétés anti-dépressives présumées d'une drogue sur la dépression provoquée chez l'animal de laboratoire par cet alcaloïde.

Récemment encore, F. SULSER et B.B. BRODIE, dans une communication faite au premier Congrès International de Pharmacologie à Stockholm (99), ont insisté sur la valeur du test de la dépression réserpinique chronique du Rat pour mesurer l'activité anti-dépressive de l'imipramine. Cette technique leur permettait même de dire que la monométhyl norimipramine leur semblai encore plus active. A l'Unité de Recherche de Psychopharmacologie

de l'I.N.H., nous avions nous-mêmes utilisé ce test dans une tentative de comparaison des psychoanaleptiques. Mais, nous l'avons vu, les résultats ne sont pas constants ; l'évaluation du comportement des animaux est souvent trop subjective ; des troubles métaboliques secondaires peuvent être causes d'erreurs. Nous avons abandonné cette technique.

G. CHEN et B. BOHNER (25) ont préféré employer la Souris, chez laquelle ils mesurent d'une part le ptosis, d'autre part le degré de facilitation des crises induites par le pentétrazol et par la caféine.

A. LEHMANN et R.G. BUSNEL (70) proposent d'étudier l'effet anti-dépresseur des IMAO par leur action protectrice contre la potentialisation par la réserpine des convulsions audgènes mortelles de la Souris.

D.R. MAXWELL et HELEN T. PALMER (78), dans leur démonstration expérimentale des propriétés stimulantes et anti-dépressives de l'imipramine, utilisent d'une part son action sur la production de réponses conditionnées secondaires chez le Rat (122), d'autre part la suppression du ptosis induit par la réserpine chez le Lapin. Les auteurs remarquent que les doses efficaces pour chaque produit étudié sont d'un ordre de grandeur comparable dans les deux tests et que ceux-ci semblent mesurer la même propriété centrale.

C'est cette dernière technique de la dépression réserpinique aiguë du Lapin que nous avons adoptée. Une canule est introduite dans une veine saphène d'un lapin de 2 kg environ, maintenu sur une table d'opération. La réserpine est injectée lentement par voie intra-veineuse, à la dose de 2,5 mg/kg. Au bout d'une demi-heure, les premiers symptômes de la dépression apparaissent. Au bout d'une heure, le ptosis est manifeste et permanent, le réflexe de redressement de la tête fait souvent

défaut. C'est alors qu'est mise en route la perfusion intraveineuse du produit à étudier, à la vitesse constante de 0,5 ml/min. ; la concentration de la solution est grossièrement calculée en fonction de la toxicité générale du produit. La disparition éventuelle du ptosis, relativement subite, permet une certaine précision dans l'évaluation de la dose administrée. Les résultats que nous avons obtenus sont consignés dans le tableau ci-dessous :

Produits	Conc. %	DE mg/kg	DL mg/kg	$\frac{DE}{DL}$ x 100
Méthamphétamine	0,1	0,5	?	11
Iproniazide	1	150	-	-
Imipramine	0,5	10	40	25
ANP.293	10	1000	-	-
ANP.246	1	6	90	7

La concentration en % est celle de la solution perfusée à raison de 0,5 ml/min. par voie intraveineuse.

DE est la dose efficace pour lever le ptosis du lapin, qui a reçu 2,5 mg/kg de réserpine une heure avant.

DL est la dose léthale pour une perfusion intraveineuse à la même vitesse d'une solution de même concentration.

Ainsi la méthamphétamine est particulièrement active sur ce test. La DL n'a pas pu être mesurée : le produit agit à des doses, qui nécessitent une concentration si faible, que le volume à perfuser pour obtenir la mort du lapin dépasse la limi physiologique.

L'iproniazide, IMAO d'action lente, n'a pas d'effet dans ces conditions.

L'imipramine est active de façon significative, mais la dose efficace est le quart de la dose léthale.

L'ester ANP.293 est inactif dans les conditions de l'expérience.

L'amide ANP.246, par contre, fait surprenant, lève le ptosis pour une dose presque deux fois plus faibles que celle d l'imipramine, alors que sa dose léthale est deux fois plus fort Si l'expérience est poursuivie, la mort du lapin ne s'accompagn pas de phénomènes convulsifs.

Il est donc possible de distinguer quatre catégories de psychoanaleptiques d'après l'efficacité sur ce test :

- la méthamphétamine, extrêmement active,
- l'ANP.246, très actif,
- l'imipramine, active pour une dose déjà importante,
- l'iproniazide et l'ANP.293, inactifs.

IV- Action sur l'hyperthermie provoquée par le LSD 25 chez le lapin.

Dès 1954, plusieurs auteurs, notamment A. HORITA (66) et A. CERLETTI (24), attirent l'attention sur l'hyperthermie centrale due au diéthylamide de l'acide lysergique (LSD 25) che les mammifères. CERLETTI donne les courbes thermiques obtenues en fonction des doses de LSD 25 et compare les actions de ce psychodysleptique avec celles des autres alcaloïdes de l'ergot et leurs dérivés. Les études consacrées ensuite au LSD 25 (84, 95) précisent que cette hyperthermie, qui s'accompagne d'une excitation de type sympathique, reste inchangée après décortication mais est abolie par narcose de l'animal ou par décérébration. Le lieu d'action du LSD 25 semble bien sous-cortical, et probablement diencéphalique. A. HORITA, en 1958, note (67) que cette hyperthermie, proportionnelle chez le lapin à la dose de LSD 25 administrée, est semblable à celle que l'on obtient avec le 5HTP ou la réserpine après prétraitement par l'iproniazide. Il découvre qu'une tolérance croisée peut se développer entre 5HT et LSD 25. En 1959, le même auteur (65) décrit la potentialisation de l'hyperthermie due au 5HTP par un IMAO de longue durée (β-phénylisopropyl-hydrazine). En 1961, C. VON EUL dans une étude d'ensemble (50), fait le point de la question, e J.T. ELDER (49) analyse l'action de quelques drogues sur cette hyperthermie.

Nous avons de même étudié systématiquement l'effet de certains psychoanalytiques sur l'hyperthermie due au lysergamid La méthode est la suivante (108) : des lapins de 2 kg environ, à jeun, sont installés dans des boites. La température rectale est prise par sonde à thermocouple électrique. Une fois cette température stabilisée, les produits à étudier sont administrés

soit par voie buccale (sonde gastrique), 90 minutes avant l'injection intra-veineuse de 100 µg/kg de LSD 25, soit par voie veineuse, 15 minutes avant cette même injection. Des lapins témoins ne reçoivent que le LSD 25. La température est notée régulièrement pendant huit heures. On trouvera les résultats dans la figure n° 7.

La méthamphétamine (fig. 7-A), administrée seule par voie intra-veineuse au lapin, sans injection consécutive de LSD 25, provoque une élévation thermique proportionnelle à la dose. En cas d'injection associée de LSD 25, le clocher hyperthermiqu dû à cette dernière drogue semble être augmenté d'autant : il y a synergie (109). L'animal présente alors une excitation de type amphétaminique avec tremblement.

L'iproniazide (fig. 7-B), administrée plusieurs jours de suite par voie sous-cutanée, à la dose de 40 mg/kg, entraîne par elle-même une légère hyperthermie durable avec excitation. Chez le lapin ainsi prétraité, le clocher thermique provoqué par le LSD 25, est nettement potentialisé.

L'imipramine (fig. 7-C), à la dose de 60 mg/kg per os ne modifie pas sensiblement la température rectale du Lapin. Si cette administration est suivie, une heure et demie après, de l'injection du LSD 25, le clocher thermique est plus élevé et plus prolongé que celui des animaux témoins ayant reçu seulemen le LSD 25. A plus forte dose, nous n'observions pas ce phénomèn ce qui nous a conduits (110), à vérifier l'action de l'imipramine à doses logarithmiques par voie intra-veineuse, un quart-d'heure avant l'injection du LSD 25. Au-dessous de 0,25 mg/kg, l'imipramine ne modifie pas sensiblement le clocher thermique dû au LSD 25. Entre 0,25 mg/kg et 2 mg/kg, l'imipramine potentialise nettement ce clocher, avec un maximum pour les doses comprises entre 1 et 2 mg/kg, qui entraînent souvant la mort

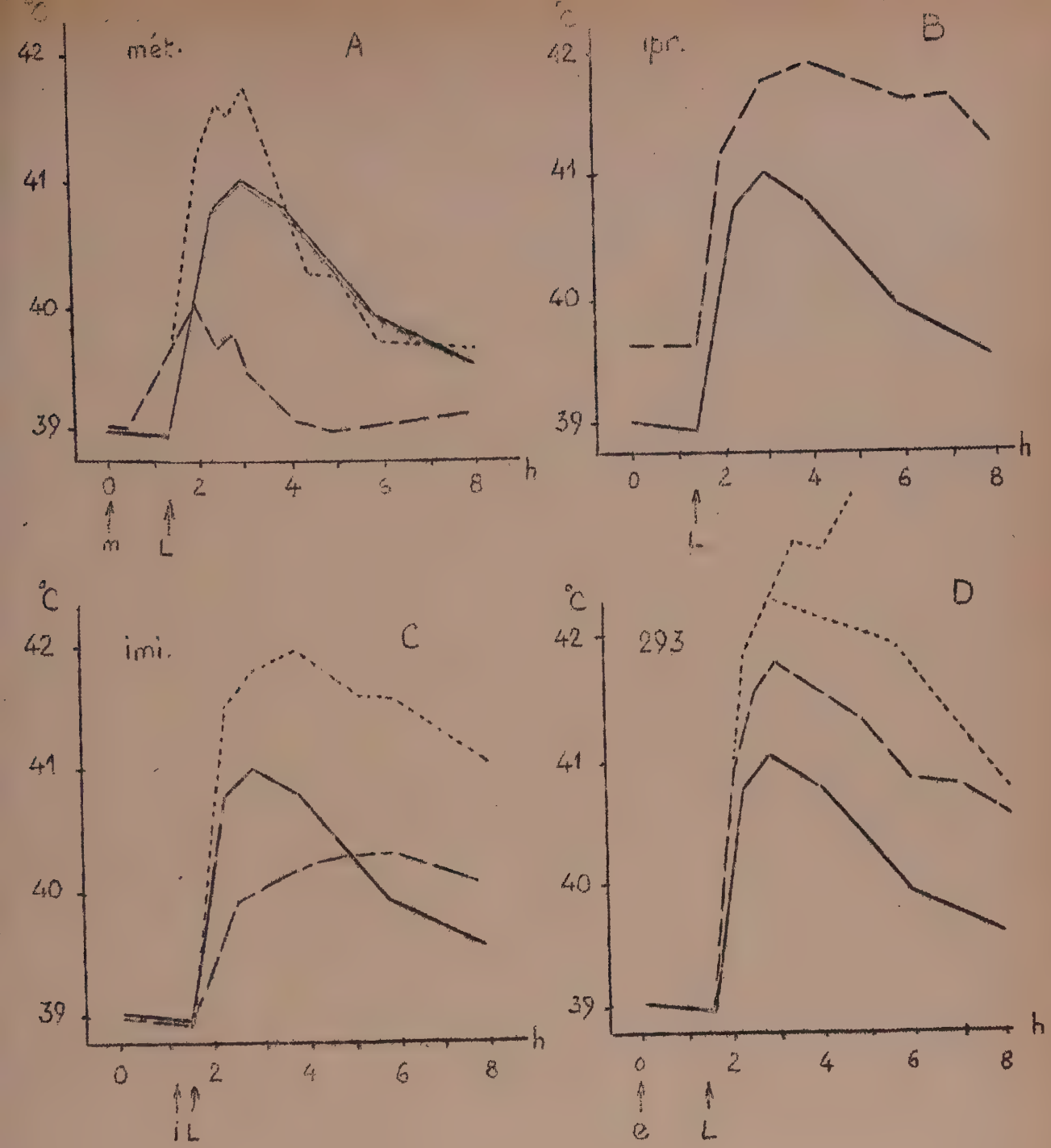


Fig.7 - Action sur l'hyperthermie due au LSD 25.
——— témoins LSD.25 seul 100 ug/kg i.v.

A- Méthamphétamine, 20 mg/kg p.o. : _ _ _ _ seule
. . . . . + LSD.25

B- Iproniazide, prétraitement 40 mg/kg/j. s.c.
_ _ _ _ _ + LSD.25

C- Imipramine : _ _ _ _ 2 mg/kg i.v. + LSD 25
. . . . . 8 mg/kg i.v. + LSD 25

D- ANP. 293 :
_ _ _ 250 mg/kg p.o. + LSD.25

de l'animal en hyperthermie (44° ou plus). L'animal est très agité et présente une mydriase et une hypersalivation. Au-dessu de 4 mg/kg jusqu'aux doses léthales, l'impramine diminue l'amplitude de l'élévation thermique, qui reste inférieure à celle des témoins ayant reçu le LSD.25 seul. L'animal est figé et présente une tendance au ptosis.

L'ANP.293 (I08) et l'ANP.246, administrés par voie buccale ou intra-veineuse, potentialisent nettement l'hyperthermie due au LSD.25 et cette potentialisation est proportionnelle à la dose (fig. 7-D).

Nous pouvons ainsi distinguer sur ce test :

- la méthamphétamine, d'action synergique, brève,
- l'iproniazide, d'action potentialisatrice à retardement, prolongée,
- l'imipramine, potentialişatrice à dose modérée, inhibitrice à dose forte,
- l'ANP.293 et l'ANP.246, qui potentialisent immédiatement et proportionnellement à la dose.

.
. .

DISCUSSION

Les résultats obtenus au chapitre précédent doivent d'abord être critiqués.

Ces réflexions aideront peut-être à préciser la place des esters et amides du groupe de la centrophénoxine en psychopharmacologie.

Elles seront aussi prétexte à rappeler certaines hypothèses concernant le mécanisme d'action des psychoanaleptiques.

L'observation de l'animal et la mesure de son activit psycho-motrice spontanée restent encore actuellement, irremplaçables. Du fait de leur simplicité, elles sont, traditionnellement, l'introduction à l'étude de l'action centrale des drogues psychotropes. Il est évident, cependant, que les renseignements qu'elles fournissent ne doivent en aucun cas être interprétés dans une perspective clinique et ne sont intéressants que dans leur comparaison avec ceux des autres tests. J. THUILLIER et H. NAKAJIMA (106), chez les souris IDPN, ont noté l'action paradoxale des excitants, qui arrêtent l'agitation de la Souris tournante en même temps qu'ils stimulent le système nerveux autonom Nous retrouvons chez la Souris naïve le même phénomène avec la méthamphétamine (tremblement sur place, hyperréactivité). Le cas de l'iproniazide montre le rôle important que peut jouer le temps écoulé après l'administration du produit. L'accumulation, sous l'influence de l'iproniazide, des amines biogènes cérébral responsables est lente. Les précurseurs de ces amines, la DOPA et le 5HTP, à fortes doses, donnent une activation motrice rapi (22, 72, 113). Cette excitation est considérablement renforcée

en présence de l'IMAO. L'action dépressive expérimentale de l'imipramine est en contradiction avec ses effets en clinique humaine. Elle se produit pour des doses relativement plus fortes que celle de la chlorpromazine. L'action de l'ANP.293 et de l'ANP.246 ressemble beaucoup à celle de l'imipramine sur ce test. On remarque surtout leur action neuro-musculaire particulière, ainsi que les tremblements et la piloérection, de type amphétaminique, donnés par l'ANP.246.

L'analyse des résultats concernant l'action sur le sommeil expérimental montre que la faculté de potentialiser la narcose n'est pas le fait des seuls psycholeptiques. Les amines catéchiques elles-mêmes (adrénaline, noradrénaline, dopamine), qui provoquent pourtant une réaction d'éveil, potentialisent le sommeil expérimental chez la Souris, le Rat, le Chien (72). Par ailleurs, la potentialisation puissante de la narcose par l'iproniazide survient trop rapidement pour qu'on puisse l'expliquer par les modifications du métabolisme des monoamines (113). Il est à noter que, dans des expériences menées par J. LEVY (72), il apparaît que, si la DOPA potentialise fortement la narcose au chloral, un prétraitement avec un IMAO fait que cette même administration de DOPA, puis de chloral, donne au contraire une excitation. L'imipramine n'est active qu'à des doses relativement beaucoup plus fortes que la chlorpromazine (48, 98, 113), l'ANP.293 et l'ANP.246 aussi, compte tenu des toxicités.

En expérimentation animale, la potentialisation du sommeil est donc un phénomène beaucoup plus général que sa suppression. Ce test serait d'un intérêt limité pour la classification des drogues, s'il ne permettait précisément de mettre en exergue une propriété importante des psychoanaleptiques de type amphétaminique : leur action antihypnotique.

La mobilisation des amines indoliques et catéchiques cérébrales par l'administration de réserpine est bien établie (15, 16, 23). Bien plus que le 5HTP, la L-DOPA a une action éveillante remarquable sur les animaux réserpinés (21, 22). Administrée à dose insuffisante pour restaurer seule le comportement psychomoteur de l'animal, elle supprime cependant la dépression réserpinique de l'animal prétraité par un IMAO (21). L'inefficacité de l'iproniazide sur la dépression réserpinique s'explique, nous l'avons dit, par les délais qui sont nécessaire à l'accumulation des monoamines. Administré plusieurs heures avant la réserpine, il prévient son action (21, 25). Cet effet des IMAO, comme celui sur l'activité spontanée, est attribué pa certains (16, 86) aux amines catéchiques libres qui échappent à la désamination, par d'autres (72) aux acides aminés précurseurs qui échappent à la décarboxylation.

La méthamphétamine est particulièrement active contre la dépression réserpinique aiguë du lapin. Le mécanisme de son action ne semble pas pouvoir s'expliquer par la propriété conti gente d'IMAO qui a été reconnue aux amphétamines ; une action directe, adrénomimétique, est plus probable. Signalons toutefois le récent travail de M. GOLDSTEIN (54), qui montre que la dopamine oxydase n'est pas spécifique pour la dopamine, mais catalyse aussi l'oxydation de l'amphétamine. Le LSD 25, actif lui aussi, l'est peut-être par un mécanisme analogue (concentration 20 µg/ml, vitesse 0,5 ml/min., ptosis levé pour 130 µg/kg).

A propos de l'imipramine, G. CHEN et B. BOHNER (25) remarquent que son action est moins efficace et moins durable que celle des IMAO, mais que l'ordre des injections est indifférent. Son mécanisme d'action est encore obscur. L'imipramine n'est pas un IMAO, n'augmente pas le taux des amines indoliques

ou catéchiques du cerveau, n'empêche pas la réserpine de mobiliser ces amines. E.B. SIGG (98) invoque une sensibilisation aux mécanismes adrénergiques centraux. F. SULSER et B.B. BRODIE (17, 99) émettent l'hypothèse d'un blocage par l'imipramine de la sérotonine libre du cerveau avec retentissement sur la transmission synaptique. W. HIMWICH et Collaborateurs (63) parlent de même d'un déséquilibre entre la sérotonine libre (dont le taux cérébral baisse) et la sérotonine liée.

L'inefficacité de l'ANP.293, en perfusion lente, sur la dépression réserpinique aiguë rappelle les écarts considérables notés pour sa toxicité suivant les vitesses d'injection. Mais les autres esters étudiés sont également inefficaces. En fait, la présence de la fonction amide est sans doute primordiale. L'ANP.244 est aussi actif que le 246. Le fait que ces amides soient en outre des anesthésiques locaux (101) est à rapprocher de l'efficacité qu'a la cocaïne sur ce même test (78). L'imipramine aussi, notons-le, a une action anesthésique locale (98) : son application en solution à 1 % sur la cornée du lapin entraîne une insensibilité de 10-20 minutes. Au fait que les amides étudiés soient des convulsivants à forte dose (plus encore que l'imipramine et la caféine) nous opposeront l'inefficacité du pentétrazol sur ce test (concentration 0,5 %, vitesse de perfusion 0,5 ml/min. : le Lapin meurt, agité de convulsions mais les yeux toujours fermés, pour 20 mg/kg). Signalons enfin, qu'en solution à 1 %, le T.V. 1047, qui est le 246 monosubstitué (formule dans la fig. 1), n'est pas efficace. Par contre, en solution à 5 %, le TV 1031, analogue de l'ANP.293 mais avec un groupement -NH près du noyau (fig. 1), supprime en partie la dépression centrale à la dose de 60 mg/kg : l'animal soulève la tête, cligne des yeux, mais le ptosis persiste partiellement. Peu avant la mort (150 mg/kg) par convulsions, le ptosis a disparu et une agitation remplace la dépression.

En ce qui concerne l'hyperthermie due au LSD 25, l'action de la méthanphétamine, brève, de type synergique répond bien à ce que l'on sait du mécanisme de l'hyperthermie provoquée par les amphétamines seules, analysé récemment par BENLENKY (5) chez le Chat et le Lapin ; c'est une hyperthermie d'origine centrale (abolie par décérébration basse, acdentuée par décortication) en rapport avec un accroissement de la production de chaleur : les nerfs moteurs plutôt que les nerfs autonomes servent de médiateurs (hyperthermie inchangée sous hexonium, mais abolie par les relaxants musculaires). L'action de l'iproniazide rappelle des phénomènes analogues décrits avec les IMAO : potentialisation de l'hyperthermie provoquée par le 5HTP (65), transformation en hyperthermie de l'hypothermie due à la réserpine (50) ou à la DOPA (72). Nous avons rapproché (110), la dualité d'action de l'imipramine vis-à-vis de l'hyperthermie lysergamidique du lapin de celle décrite pour le LSD 25 vis-à-vis de la sérotonine par J. THUILLIER (40) et E. COSTA. L'imipramine semble agir au même niveau central que le LSD 25. Le LSD 25 paraît de plus avoir vis-à-vis de l'imipramine le même type d'action que vis-à-vis de la 5HT. Comparée à celle des substances précédentes, l'action des esters et amides apparaît encore différente :son caractère de potentialisation l'oppose à celle des amphétamines : l'absence de dualité suivant les doses la distingue de celle de l'imipramine ; les délais d'action la sépare de celle de l'iproniazide, et il serait intéressant de comparer les résultats obtenus avec ceux que donneraient des IMAO d'action rapide.

De cette expérimentation limitée nous devons essayer de tirer la leçon.

Dans ce domaine plus encore peut-être que dans celui des neuroleptiques et tranquillisants (61), considérer le rapport des doses efficaces aux doses léthales paraît d'une importance primordiale.

Il en est de même en ce qui concerne les délais d'action des psychoanaleptiques sur les tests : à trop uniformiser dans le temps la dynamique des protocoles expérimentaux on risque de laisser inaperçues des réponses significatives.

Pareillement, on ne peut se contenter de résultats sur une ou deux espèces animales : H. GOSCHKE (56) en a donné récemment une preuve supplémentaire en ce qui concerne les IMAO.

De plus une étude parallèle approfondie de certains des effets sur le système nerveux autonome, quoique souvent décevante, est sans doute indispensable.

Enfin, même du strict point de vue central, quatre tests ne peuvent suffire. L'étude des modifications apportées par exemple aux seuils convulsivants de divers produits compléterait utilement cette batterie. Et, à ce propos, il serait intéressant de savoir si l'action des différents psychoanaleptiques sur l'abaissement du seuil convulsivant du bémégride ou du pentétrazol par la réserpine emporte ou non corrélation avec leur action sur le ptosis de la dépression réserpinique aiguë.

Ces remarques faites, nous voyons les insuffisances de notre expérimentation. L'analyse des résultats obtenus n'est cependant pas vaine.

Aux deux premiers tests, seule la méthamphétamine donne une réponse qui soit en opposition flagrante avec celle que donnerait un psycholeptique. Les deux autres tests semblent analyser plus spécialement des propriétés qui ne se trouvent réunies que pour des stimulants centraux, psychoanaleptiques ou psychodysleptiques. Nous retrouvons ainsi sur le plan pharmacologique la classification de Jean DELAY avec, d'une part, la distinction entre psycholeptiques et psychoanaleptiques, d'autre part, au sein de ce deuxième groupe, la distinction entre stimulants de la vigilance et stimulants de l'humeur.

Si ses propriétés anti-dépressives se confirmaient en Clinique, les résultats aux tests pharmacologiques incline-raient à placer l'ANP.293 parmi ces derniers. Son inefficacité sur la dépression réserpinique aiguë laisse cependant planer un doute.

Les résultats obtenus avec l'ANP.246 confirment décidément la place de cet amide parmi les psychoanaleptiques. Par bien des points il se rapproche de l'imipramine : propriétés antihistaminiques et antisérotoniniques légères, hypotension passagère, phénomènes convulsifs à doses fortes, abaissement du seuil convulsivant du pentétrazol et non de la strychnine, potentialisation modérée du sommeil expérimental, action anesthésique locale. D'autres de ses effets évoquent plutôt une action de type amphétaminique : tremblement de la souris, forte action anti-réserpinique éphémère chez le Lapin.

Il nous faut ici donner un résultat que nous n'avons pas encore mentionné et qui a été obtenu par B.P. POLIS (90) avec la centrophénoxine : administré à des rats par voie intrapéritonéale pendant six jours jusqu'à la dose cumulative de 75-100 mg, l'ANP.235 augmente leur tolérance à l'accélération : le temps de survie moyen à 20 G est alors de 33 minutes pour les rats traités contre 12 minutes pour les rats témoins.

Ce stress induit par l'accélération a d'ailleurs été proposé naguère (57) pour tester les drogues psychotropes. Nous ne savons pas si la même protection est donnée par les autres esters ou amides de la série. Mais il est fort probable que les relations de ces produits avec le diméthyl-aminoéthanol et l'acétylcholine jouent un rôle important dans leur effet psychoanaleptique comme dans celui anti-stress découvert au premier d'entre eux.

Une étude électroencéphalographique présenterait le grand intérêt de vérifier s'il existe une activation de l'EEG contemporaine de la dépression initiale, observée dans l'activité des animaux traités par l'ANP.235 ou l'ANP.246, et si l'administration secondaire d'atropine supprime cette activation (14, 18, 75, 76, 77, 94, 125).

Les propriétés de la plupart des psychoanaleptiques s'expliqueraient grossièrement par l'action éveillante des catécholamines, mimée par les amphétamines, sensibilisée par l'imipramine, protégée par les IMAO (98). Ces hypothèses, encore très discutées, seront sans doute complétées une fois la transmission cholinergique centrale mieux connue.

.
. .

CONCLUSIONS

Devant l'afflux considérable de molécules synthétisées susceptibles de présehter des propriétés psychotropes, le pharmacologue doit faire un choix. Des techniques expérimentales simples et standardisées l'aident déjà à prévoir dans une certaine mesure une action sur la vigilance ou des propriétés neuroleptiques. Il n'en est pas de même pour les stimulants de l'humeur, dont les propriétés utiles ne peuvent être saisies expérimentalement : l'analyse des corrélations trouvées empiriquement entre les effets expérimentaux de ces drogues et leur action en Clinique Humaine est ici une nécessité.

Au cours de l'étude de dérivés de la centrophénoxine, faite dans le cadre de l'Unité de Recherche de Psychopharmacologie de l'I.N.H. (Dr J. THUILLIER) et en étroite collaboration avec la Clinique de la Faculté (Pr Jean DELAY), nous avons eu l'occasion d'apporter sur ce problème les précisions qui sont rapportées dans cette thèse.

Après avoir rappelé la façon toute fortuite dont ont été découverts les premiers thymoanaleptiques et l'importance de la contribution des techniques de neurophysiologie et de biochimie à l'essor récent de la psychopharmacologie, notre propos a été de distinguer, dans un premier chapitre de pharmacologie classique portant sur une dizaine d'esters et amides, un produit dont nous attendions qu'il ait en clinique humaine des propriétés psychoanaleptiques.

Un second chapitre nous a montré que, si ce produit, l'ANP.293, possède effectivement des propriétés anti-dépressives, celle-ci paraissent insuffisantes pour une utilisation en thérapeutique psychiatrique.

En possession de toutes ces données, nous avons voulu, dans un troisième chapitre, comparer cet ester ANP.293, ainsi que l'amide ANP.246, à trois psychoanaleptiques connus et de mécanismes d'action différents :

- la méthamphétamine,
- l'iproniazide et
- l'imipramine.

Quatre tests expérimentaux simples ont été utilisés dans ce but, mesurant :

- l'action sur l'activité spontanée et
- le sommeil expérimental de la Souris,
- l'action sur la dépression réserpinique aiguë du Lapin et
- l'action sur l'hyperthermie, induite chez ce dernier par le lysergamide.

L'analyse des résultats permet d'ébaucher ce que pourrait être l'étude pharmacologique "prévisionnelle" des psychoanaleptiques.

Il apparaît avec évidence que la méthamphétamine, amine sympathomimétique, a une place bien à part : elle excite la Souris et l'empêche de dormir ; elle contrarie violemment la dépression réserpinique du Lapin et provoque chez lui une hyperthermie qui ne fait que s'ajouter à celle due au LSD 25. Ces

caractères l'opposent, presque point par point, au camaieu des résultats obtenus pour chaque test avec les autres produits : dépression de l'activité spontanée, potentialisation du sommeil expérimental, antagonisme avec la réserpine moins net ou retardé, potentialisation de l'hyperthermie par LSD 25. Leurs réponses aux deux derniers tests paraissent en outre utiles pour séparer ces thymoanaleptiques des neuroleptiques. Nous retrouvons ainsi, sur le plan pharmacologique, la classification des drogues psychotropes, proposées en clinique par Jean DELAY. Mais une expérimentation prolongée est nécessaire pour corriger ou compléter cette batterie, qui peut être encore améliorée par la mesure des délais nécessaires à l'efficacité des drogues sur les tests et par le calcul systématique des rapports des doses efficaces aux doses léthales.

Enfin ces réflexions sur la méthodologie concernant l'étude expérimentale des psychoanaleptiques ne doivent pas nous faire omettre deux remarques touchant aux esters et amides qui furent le propos de ce travail.

Il est tentant de mettre en parallèle l'absence d'action antiréserpinique de l'ANP.293 (dans les conditions expérimentales que nous avons adoptées) et l'insuffisance des résultats obtenus au cours de son premier essai en clinique.

L'ANP.246, auquel nous avons donné l'épithète de psychoanaleptique sans qu'un essai chez l'homme ait été encore pratiqué, nous semble bien appartenir à ce groupe. Sa pharmacologie montre de nombreuses ressemblances avec celle de l'imipramine ; son action anti-réserpinique est intermédiaire entre celle de cette drogue et celle de l'amphétamine. Une expérimentation chez l'Homme permettrait peut-être au clinicien de trancher la question.

VU, Le Recteur : J. ROCHE VU, le Doyen : L. BINET VU, le Président : J. DELAY

B I B L I O G R A P H I E

1- ARDUINI (A.), ARDUINI (M.G.). - Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1954, 110, p. 76-85.

2- BACQ (Z.M.), CHEYMOL (J.), DALLEMAGNE (M.J.), HAZARD (R.), LA BARRE (J.), REUSE (J.J.), WELSCH (M.) - Pharmacodynamie biochimique.
1 vol. Masson Edit., 2e édit., 1961.

3- BARUK (H.), LAUNAY (J.) - Effets excitants et convulsivants de l'imipramine (G.22.355) chez le singe.
Ann. Méd. Psychol., 1959, 117, (2), n° 1, p. 129-131.

4- BASTIAN (J.W.) - Classification of CNS drugs by a mouse screening battery.
Arch. int. Pharmacodyn., 1961, 133, p. 347-364.

5- BELENKY (M.L.), VITOLINA (M). - The Pharmacological Analysis of the hyperthermia caused by Phenamine (Amphetamine).
Short Comm. on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

6- BENOIT (P.), NICOLAS-CHARLES (P.) - Les psychotoniques
Rev. Prat., 1958, 8, n° 19, p. 2273-2284

7- BIEL (J.H.), NUHFER (P.A.), CONWAY (A.C.) - Structure and activity relationships of monoamine oxidase inhibitors.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1959, 80, Art. 3, p. 568-582.

8- BOISSIER (J.R.) - Méthodes d'études pharmacologiques des substances dites tranquillisantes.
Thérapie, 1958, 13, p. 1074-1118.

9- BOISSIER (J.R.) - Relations entre les Etudes pharmacodynamiques et les Etudes neurophysiologiques des substances "Tranquillisantes".
Act. Neurophysiol., 1960, p. 253-271.

10- BOISSIER (J.R.) - Expertise pharmacologique des substances psychotropes. Soc. de psychopharmacologie de langue française, séance du 16.1.1961.
Encéphale, 1961, 50, n° 4, p. 340-359.

11- BOISSIER (J.R.), DUMONT (C.), RATOUIS (R.) et PAGNY (J.) - Tentative de pharmacologie prévisionnelle dans le domaine des neuroleptiques : actions sédative centrale et adrénolytique de la N(diméthoxy-3,4 phénéthyl) N' (chloro-2 phényl) pipérazine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 133, p. 29-49.

12- BORENSTEIN (P.), DABBAH (M.) - Action du Tofranil (G.22.355) sur l'électro-encéphalogramme.
Ann; Méd. Psychol., 1959, 117 (1), n° 5, p. 923-930.

13- BOVET (D.), LONGO (V.G.) - Pharmacologie de la formation réticulée du tronc cérébral.
XXe Congr. Intern. Physiol., Bruxelles 1956.

14- BRADLEY (P.B.), ELKES (J.) - The effect of some drugs on the electrical activity of the brain.
Brain, 1957, 80, p. 77-117.

15- BRODIE (B.B.) - Selective release of norepinephrine and serotonin by reserpine - like compounds.
Dis. Nerv. Syst., 1960, 21 (2), n° 3, p. 107-109.

16- BRODIE (B.B.), SHORE (P.A.), PLETSCHER (A.) - Serotonin releasing activity limited to rauwolfia alkaloïds with tranquilizing action.
Science, 1956, 123, p. 992-993.

17- BRODIE (B.B.), SULSER (F.), and COSTA (E.) - Theories on mechanism of action of Psychotherapeutic drugs.
Revue Canad. Biol., 1961, 20, p. 279-285.

18- BRUCKE (F.T.), STUMPE (C.) - The pharmacology of "Arousal Reactions".
Psychotropic Drugs, Elsevier Edit., 1956, p. 319-324.

19- BUISSON (J.F.) - Action psychique de l'I.N.H.
Thèse, Paris, 1953.

20- CARLSSON (A.) - The occurence distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system;
Pharmacol. Rev., 1959, 11, p. 490-493.

21- CARLSSON (A.) - Brain monoamines and psychotropic drugs.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 417-421.

22- CARLSSON (A.), LINDQVIST (M.), MAGNUSSON (T.) - 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as Reserpine Antagonistes.
Nature, 1957, 180, p. 1200.

23- CARLSSON (A.), ROSENGREN (E.), BERTLER (A.), NILSSON (J.) - Effect of Reserpine on the metabolism of catechol amines.
Psychotropic Drugs, Elsevier Edit., 1957, p. 363-372.

24- CERLETTI (a.) - Lysergic Acid Diethylamide and related Compounds.
Neuropharmacology II, Macy Foundation, 1955, p. 9-84.

25- CHEN (G.), BOHNER (B.) - The antireserpine effects of certain centrally-acting agents.
J. Pharmacol. and Experim. Therap., 1961, 131, p. 179-184.

26- COIRAULT (R.) - Considérations générales sur les psychotoniques.
Psychotropic drugs, Elsevier Edit., 1957, p. 574-579.

27- COIRAULT (R.) - Un psycho-corticotonique et neuro-régulateur central : l'ester diméthyl-amino-éthylique de l'acide para-chloro-phénoxy-acétique (A.N.P. 235).
Rapport aux Journées Lyonnaises Franco-Allemandes, 20-22 Nov. 1959.

28- COIRAULT (R.) - Agression et réanimation en neuropsychiatrie.
1 vol. Masson Edit., Paris 1960.

29- COSTA (E.), BRODIE (B.B.) - The effect of Drugs on Storage and Release of Serotonin and Catecholamines in Brain.
Symp. on Pharmacol. Analysis of Central Nervous Action, 1st Intern.
Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

30- COURVOISIER (S.J.), FOURNEL (R.), DUCROT (R.), KOLSKY (M.), KOETSCHET (P.) - Propriétés pharmacodynamiques du 4560 RP.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 92, p. 305-361.

31- DELAY (J.) - Méthodes biologiques en clinique psychiatrique.
1 vol., Masson Edit., 1950.

32- DELAY (J.), BUISSON (J.F.) - Psychic Action of Isoniazid in the Treatment of Depressive States.
Symp. Marsilid, J. of Clin. Exper. Psychopath., 1958, 19, suppl., p. 51-55.

33- DELAY (J.), DENIKER (P.) - Tofranil in the treatment of various types of depression : a comparison with other antidepressant drugs.
Canad. Psych. Ass, J., 1959, 4, suppl., p. 100-112.

34- DELAY (J.), DENIKER (P.) - Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie.
1 vol. Masson Edit. Paris 1961.

35- DELAY (J.), DENIKER (P.), BUISSON (J.F.), HAIM (A.) - Le traitement des états dépressifs par les dérivés de l'acide isonicotinique : isoniazide et iproniazide.
Ann; Med. Psychol., 1959, 117, n° 1, p. 125-132.

36- DELAY (J.), DENIKER (P.) et LEMPERIERE (T.) - Les nouvelles chimiothérapies des états dépressifs et mélancoliques : l'imipramine.
La Presse Médicale, 9 Mai 1959, n° 23, p. 923-926.

37- DELAY (J.), DENIKER (P.) et LEMPERIERE (T.) - Le traitement des états dépressifs et mélancoliques en fonction des nouveaux médicaments antidépresseurs.
C.R. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie, Tours, juin 1959, p. 745-754.

38- DELAY (J.), DENIKER (P.), LEMPERIERE (T.), GINESTET (D.) - Deux années d'expérience de l'imipramine.
Ann. Méd. Psychol., 1961, 119, n° 2, p. 235-248.

39- DELAY (J.), PICHOT (P.), THUILLIER (J.), MARQUISET (S.P.) - Action de l'amino-dipropionitrile sur le comportement moteur de la souris blanche.

40- DELAY (J.), THUILLIER (J.) - Dualité d'action du LSD 25 sur la contraction utérine provoquée par la 5-hydroxytryptamine.
C.R. Soc. Biol., 1959, 150, p. 1335-1336.

41- DELAY (J.), THUILLIER (J.) - Potentialisation de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) par des molécules psychotoniques dérivées de la phényléthylamine.
C.R. Acad. Sc., 1956, 242, p. 3138-3140.

42- DELAY (J.), THUILLIER (J.) - Psychiatrie expérimentale et psychopharmacologie.
Sem. Hôp. Paris, 1956, n° 62.

43- DELAY (J.), THUILLIER (J.), PICHOT (P.), LEMPERIERE (T.) et BRION (S.) - Premiers résultats en clinique psychiatrique du para-chorophénoxy-acétate de diméthylaminoéthyle (A.N.P. 235).
Ann. Méd. Psychol., 1960, 1, 133.

44- DELAY (J.), THUILLIER (J.), PICHOT (P.), NAKAJIMA (H.) et LEMPERIERE (T.) - Considérations physiopathologiques sur le mécanisme d'action de l'ester diméthyl-amino-éthylique de l'acide parachlorophénoxyacétique (A.N.P. 235 : centrophénoxine) dans les psychoses.
C.R. Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes. Lille, Juin 1960.

45- DELIGNE (P.), DAVID (M.), TALAIRACH (J.) - L'A.N.P. 235 en neuro-chirurgie dans les altérations post-opératoires de la conscience.
Rapport aux Journées Lyonnaises Franco-Allemandes, 20-22 Nov. 1959.

46- DELL (P.), BONVALLET (M.) - Mise en jeu des effets de l'activité réticulaire par le milieu extérieur et le milieu intérieur.
XXe Congr. Intern. Physiol., Bruxelles 1956.

47- DOEPFNER (W.), CERLETTI (A.) - Comparison of Lysergic Acid Derivatives and Antihistaminics as Inhibitors of the Oedema provoked in the Rat's Pow by Serotonin.
Intern. Arch. of Allergy and Applied Immunology, 1958, 12, p. 89-97.

48- DOMENJOZ (R.), THEOBALD (W.) - Zur Pharmakologie des Tofrani N-(3-dimethylaminopropyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid.
Arch. int. pharmacodyn., 1959, 120, p. 450-489.

49- ELDER (J.T.), SHELLENBERGER (M.K.) - Antagonism of lysergic acid diethylamid (LSD) - induced hyperthermia.
Pharmacologist, 1961, 3 (2), p. 59.

50- EULER (C. von) - Physiology and pharmacology of temperature regulation.
Pharmacol. Reviews, 13, p. 361-398.

51- EVERETT (G.M.) - Somme electrophysiological and biochemical correlates of motor activity and aggressive behavior.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 479-484.

52- GADDUM (J.H.) - Antagonisms between drugs.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 19-24.

53- GINESTET (D.) - Action des médicaments antidépresseurs.
Thèse, Paris 1960.

54- GOLDSTEIN (M.) - Inhibition of Dopamine B-Oxidase by Amphetamine and p-Hydroxy-amphetamine.
Short Comm. on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. I96I.

55- GOODMAN (L.S.), GILMAN (A.) - The pharmacological Basis of Therapeutics.
Mac Millan, New-York, 1955, 1 vol. 2e Ed.

56- GOSCHKE (H.) - Spezies - Unterschiede bei der Wirkung von Monoaminoxydase - Hemmern.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 133, p. 245-253.

57- GOSWAMI (S.L.), TRIVEDI (C.P.), GUPTA (R.K.) - A preliminary study of motion induced stress in rats.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 134, p. 1-9.

58- HAHN (F.) - Analeptics
Pharmacol. Rev., 1960, 12, p. 447-503.

59- HALPERN (B.N.), BARACCO-DRUDI (C.) - Suppression by Iproniazide of the Antagonistic Action of Reserpine on Amphetamine "Group Toxicity".
Short Comm. on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

60- HARRIS (L.S.) - A pharmacological Demonstration of Cholinergic Mechanismes in the Central Nervous System.
Short Comm. on CNS, 1st Inern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. I96I.

61- HERR (F.), STEWART (J.), CHAREST (M.P.) - Tranquilizers and antidepressants : a pharmacological comparison.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, 134, p. 328-342.

62- HESS (S.M.), DOEPFNER (W.) - Behavioral Effects and Brain Amine Content in Rats.
Arch. Int. Pharmacodyn. I961, 134, p. 89-99.

63- HIMWICH (W.A.), COSTA (E.), HIMWICH (H.E.) - Brain Serotonin in relation to imipramine interaction with a monoamine oxidase inhibitor.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 485-489.

64- HOFFER (A.), OSMOND (H.) - The Chemical Basis of Clinical Psychiatry.
1 vol. 277 p., C.C. Thomas, Springfield, 1960.

65- HORITA (A.) - Pharmacology of JB-5I6 (PIH) -
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1959, 80, Art. 3, p. 590-596.

66- HORITA (A.), DILLE (J.M.) - The pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide.
Science, 1954, 120, p. 1100.

67- HORITA (A.), GOGERTY (J.H.) - The pyretogenic effect of 5-hydroxy-tryptophan and its comparaison with that of LSD.
J. Pharmacol., 1958, 122, p. 195-200.

68- KILLAM (E.K.), KILLAM (K.F.), SHAW (T.) - The effects of psychotherapeutic compounds on central afferent and limbic pathways.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, 66, p. 784-805.

69- LECHAT (P.), LEMEIGNAN (M.) - Inhibiteurs de la Monoamino-xydase et Potentialisation du Sommeil Expérimental.
Short Comm. on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

70- LEHMANN (A.), BUSNEL (R.G.) - A new test for MAOI Detecting Effects.
Short Comm, on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stock-holm, 22-25 Aug. 1961.

71- LEHMANN (H.E.), KNIGHT (D.A.) - Measurement of changes in human behaviour under the effects of psychotropic drugs.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 291-303.

72- LEVY (Jeanne) - Confrontation pharmacologiques favorisant ou inhibant la synthèse, la mobilisation et la conservation des amines biogènes du cerveau (catéchiques et indoliques).
Thérapie, 1960, 15, p. 1279-1289.

73- LEVY (Jeanne) - Métabolisme des amines catéchiques (Dopamine, Noradrénaline, Adrénaline).
Thérapie, 1961, 16, p. 421-436.

74- LITCHFIELD (J.T.) and WILCOXON (F.) - A simplified method of evaluating dose - effect experiments -
J. Pharm. & Exp. Therap., 1949, 96, n° 9, p. 99-113.

75- LONGO (V.G.) - Acetylcholine, cholinergie drugs and cortical electrical activity.
Experientia, 1955, 11, p. 76-78.

76- LONGO (V.G.) - Effects of scopolamine and atropine on EEG and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation.
J. Pharmacol. & Exper. Therap., 1956, 116, p. 198-208.

77- MAGOUN (H.W.) - Le cerveau éveillé (the waking brain)
Trad. P.U.F., 1960 1 vol.

78- MAXWELL (D.R.), PALMER (H.T.) - Demonstration of Antidepressant or Stimulant Properties of Imipramine in Experimental Animals.
Nature, 1961, 191, n° 4783, p. 84-85.

79- MINZ (B.) - Actions de drogues transuillisantes sur la réaction du cortex cérébral à l'adrénaline.
C.R. Soc. Biol., 1957, 151, p. 432-436.

80- MINZ (B.), BUSER (P.), ALBE-FESSARD (D.) - Effet presseur de l'adrénaline appliquée localement sur le cortex du lapin.
C.R. Soc. Biol., 1953, 147, p. 1154.

81- MINZ (B.), CHAMORRO (A.) - Sur une action cortico-hypothalamique déclenchée par l'adrénaline.
C.R. Acad. Sciences, 1955, 240, p. 454.

82- MINZ (B.), WALASZEK (E.J.) - Effects of amine oxidase inhibiters on cerebral cortical responses to epinephrine.
Ahn. N.Y. Acad. Sci., 80, Art. 3, p. 617-625.

83- NAKAJIMA (H.), L'HUILLIER (J.R.), BAJINSKI (L.), THUILLIER (J.) Mode d'action de la centrophénoxine et de ses dérivés chez le poisson.
Short Comm. on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

84- NEUHOLD (K.), TAESCHLER (M.), CERLETTI (A.) - Beitrag zur zentralen Wirkung von LSD : Versuche über die Lokalisation von LSD-Effekten.
Helv. Physiol. Acta, 1957, 15, p. 1-7.

85- PICHOT (P.) - L'évaluation des modifications du comportement humain sous l'influence des drogues psychotropes.
Neuro-psychopharmacology II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 304-318.

86- PLETSCHER (A.) - Sur le mécanisme d'action des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase dans le cerveau.
Thérapie, 1960, 15, p. 839-844.

87- PLETSCHER (A.), BESENDORF (H.) - Antagonism between Harmaline and Long-Acting Mono-amine-Oxidase inhibitors concerning the Effect on 5-Hydroxytryptamine and Norepinephrine Metabolism in the Brain.
Experientia, 1959, 15, p. 25-29.

88- PLETSCHER (A.), BESENDORF (H.), BACHTOLD (H.P.) - Benzo (a) chinolizine, eine neue Körperklasse mit Wirkung auf den 5-Hydroxytryptamin - und Noradrenalin - Stoffwechsel des Gehirns.
Arch. Exper. Pathol. Pharmakol., 1958, 232, p. 499.

89- PLETSCHER (A.), GEY (K.F.) - Interference with the Permeation of Aromatic Mono-amines and Amino-Acids in Brain, a Possible New Type of Drug Action.
Symp. on Pharmacol. Analysis of Central Nervous Action, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

90- POLIS (B.D.))- Increase in Acceleration Tolerance of the Rat by 2-Dimethylamino-ethyl p-Chlorophenoxyacetate (Lucidril).
Rapport de l'U.S. Naval Air Development Center, MA-6136, 27 Nov. 1961, 8 p.

91- PUPURA (D.P.) - Electrophysiological analysis of psychotogenic drug action, I & II.
Arch. Neurol. & Psychiat., Chicago, 1956, 75, p. 122-143.

92- REILLY (R.), KILLAM (K.) and al. - Corvulsivant effects of I.N.H.
J.A.M.A., 1953, 152, n° 14, p. 1317-1321.

93- RICHTER (D.) - Biochemical mechanisms related to the site of action of psychotropic drugs.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 422-434.

94- RINALDI (F.), HIMWICH (H.E.) - Alerting responses and the actions of atropine and Cholinergic drugs.
Arch. Neurol. & Psychiat., Chicago, 1955, 73, p. 387-395.

95- ROTHLIN (E.), CERLETTI (A.), KONZETT (H.), SCHALCH (W.R.) & TAESCHLER (M.) -
Zentrale vegetative LSD-Effecte.
Experientia, 1956, 12, n° 4, p. 154.

96- ROUIF (G.) - Etude de l'ester diméthyl-amino-éthylique de l'acide parachloro-phénoxy-acétique.
Thèse, Paris 1959.

97- SCHULLER (E.) - Les psychotoniques
La Vie Méd., n° spéc. Noël 1956.

98- SIGG (E.B.) - Pharmacological studies with Tofranil
Canad. Psych. Ass. J., 1959, 4, suppl., p. 75-85.

99- SULSER (F.), BRODIE (B.B.) - On Méchanism of the Antidepressant Action of Imipramine.
Short Comm. on CNS, 1st Intern. Pharmacol. Meeting, Stockholm, 22-25 Aug. 1961.

100- THUILLIER (G.), RUMPF (P.) - Préparation de nouveaux esters et amides basiques des acides qui agissent comme régulateurs de croissance des végétaux. Relations entre la structure et l'activité biologique.
Bull. Soc. Chim. Rrance, 1960, p. 1786-1794.

101- THUILLIER (G.), RUMPF (P.), THUILLIER (J.) - Préparation et étude pharmacologique préliminaire d'amides basiques de divers acides agissant comme régulateurs de croissance des végétaux.
C.R.Ac. Sciences, 1960, 250, p. 1674-1676.

102- THUILLIER (J.) - De l'expertise pharmacologique aux essais cliniques des drogues psychotropes.
Soc. de psychopharmacologie de langue française, séance du 16.1.61.
Encéphale, 1961, 50, n° 4, p. 360-367.

103- THUILLIER (J.), BURGER (A.) - Enregistrements graphiques du comportement de la souris et du rat sous l'influence de médicaments excito-moteurs.
C.R. Soc. Biol., 1952, 146, p. 1025.

104- THUILLIER (J.), BURGER (A.) - Contribution à l'étude du syndrome moteur provoqué chez la souris par l'amino-dipropionitrile (souris tournante).
Experientia, 1954, 10, p. 223.

105- THUILLIER (J.), DOMENJOZ (R.) - Propriétés pharmacologiques du N,N-diéthylamide de l'acide 2-méthoxy-4-allylphénoxyacétique (G.29.505).
Anesth., Analg. et Réan., 1958, 15, n° 5.

106- THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.) - Action comparée des drogues psychotropes sur les souris tournantes provoquées par l'imino dipropionitrile (IDPN).
Psychotropic drugs, Elsevier Edit., 1957, p. 136-158.

107- THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.) - Antagonisme central et périphérique. Etude de l'ester diméthyl-aminoéthylique de l'acide p-chlorophénoxyacétique.
Neuro-psychopharmacology, II, Elsevier, Amsterdam, 1961, p. 62-67.

108- THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.), GRANDJEAN (J.L.), et KURIHARA (M.) - Potentialisation par certains esters analogues de la centrophénoxine de l'hyperthermie induite chez le Lapin par le lysergamide.
C.R. Soc. Biol., 1961, CLV, n° 11, p. 2139-2142.

109- THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.), GRANDJEAN (J.L.), KURIHARA (M) Discrimination de psycho-analeptiques par l'hyperthermie due au LSD 25 chez le Lapin.
Soc. Biol. Séance du 24 Mars 1962. A paraître.

110- THUILLIER (J.), NAKAJIMA (H.), GRANDJEAN (J.L.), KURIHARA (M)- Dualité d'action de l'imipramine sur l'hyperthermie provoquée par le LSD 25 chez le Lapin.
Soc. Biol. Séance du 24 Mars 1962. A paraître.

111- THUILLIER (J.), RUMPF (P.), THUILLIER (G.) - Dérivés des acides régulateurs de croissance des végétaux.
I. Propriétés pharmacologiques de l'ester diméthylamino-éthylique de l'acide p-chloro-phénoxyacétique (235 ANP).
C.R. Soc. Biol., 1959, 153, p. 1914-1918.

112- TIMO-IARIA (C.), WERNER (G.) - Electroencéphalographic changes caused by some analeptic drugs.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 112, p. 451-457.

113- TISSOT (R.) - Monoamines et système nerveux central.
Encéphale, 1961, 50, n° 2, p. 105-179 & n° 3, p. 205-306.

114- TRIPOD (J.) - Caractérisation générale des effets pharmacodynamiques de substances psychotropiques.
Psychotropic Drugs, Elsevier Edit., 1957, p. 437-447.

115- UDENFRIEND (S.), WEISSBACH (H.), BOGDANSKI (D.E.) - Biochemical findings relating to the action of derotonin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 66, p. 602-608.

116- VAN METER (W.G.), OWENS (H.F.), HIMWICH (H.E.) - Effects of Tofranil, an antidepressant drug, on electrical potentials of rabbit brain.
Canad. Psych. Ass. J., 1959, 4, Suppl., p. 113-118.

117- WEIDMANN (H.) - Zur Pharmakologie psychotroper Wirkstoffe.
Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 1961, 103, n° 4, p. 191-215.

118- WEISS (B.), LATIES (V.G.) - Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines.
Pharmacol. Rev., 1962, 14, n° 1, p. 1-36.

119- WERNER (G.) - Central vaso-motor actions of some analeptic drugs.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 112, p. 437-450.

120- WIKLER (A.) - Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Méd., 1952, 79, p. 261-265.

121- WIKLER (A.) - The relation of psychiatry to pharmacology.
Williams & Wilkins Edit., 1957.

122- WINTER (C.A.), FLATAKER (L.) - The effect of antihistaminic drugs upon the the performance of trained rats.
J. Pharm. exp. Therap., 1951, 101, p. 156-162.

123- ZELLER (E.A.), BARSKY (J.), FOUTS (J.R.), KIRCHEIMER (W.F.), VAN ORDEN (L.S.) - Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes.
Experientia, 1952, 8, p. 349-350.

124- HIMWICH (H.E.) - Stimulants.
In "The Effect of Pharmacologic Agents on the nervous System",
Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., Proc., 1959, 37, p. 356-378.

125- KUHN (R.) - Du traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyle (G. 22 355).
J. Suisse Méd., 1957, 87, n° 35-36, p. 1135-1140.

126- PFEIFFER (C.C.), JENNEY (E.H.), GALLACHER (W.), SMITH (R.P.) et coll. - Stimulant effect of 2-dimethylaminoethanol, possible precursor of brain acetylcholine.
Science, 1957, 126, p. 610-611.

127- ROTHBALLER (A.B.) - Studies on the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system.
EEG Clin; Neurophysiol., 1956, 8, p. 603-621.

128- THUILLIER (J.) - Etude pharmacologique de l'ester diméthylamino-éthylique de l'acide p-chloro-phénoxy-acétique (235 A.N.P.) -
Agressologie, 1960, 1, p. 78-86.

TABLE DES MATIERES

Introduction 1

Historique 3

Pharmacologie d'esters et amides de la série de la centrophénoxine 9

Caractères chimiques 9
Toxicologie 9
Actions au niveau du système nerveux central 11
Actions au niveau du système nerveux périphérique 17
Actions au niveau du système nerveux autonome..... 17
Résumé..... 21

Essai Clinique de l'ANP.293..... 23

Caractères distinctifs de cinq psychoanaleptiques sur quatre tests pharmacodynamiques 42

Action sur l'activité spontanée de la Souris..... 45
Action sur le sommeil expérimental de la Souris..... 47
Action sur la dépression réserpinique aiguë du Lapin.. 48
Action sur l'hyperthermie provoquée par le LSD.25 chez le Lapin 52

Discussion 56

Conclusions 64

Bibliographie 67